

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2001年2月1日 (01.02.2001)

PCT

(10)国際公開番号
WO 01/07032 A1

(51)国際特許分類: A61K 31/09, 31/136, 31/15, 31/235, 31/4418, 31/4965, 31/50, 31/505, C07C 217/80, C07D 213/64, 213/74, 213/77, 237/10, 239/28, 241/14, A61P 37/06, 1/04, 21/04, 15/00

大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP00/04725

(74)代理人: 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(22)国際出願日: 2000年7月14日 (14.07.2000)

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25)国際出願の言語: 日本語

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26)国際公開の言語: 日本語

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(30)優先権データ: 特願平11/209298 1999年7月23日 (23.07.1999) JP

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

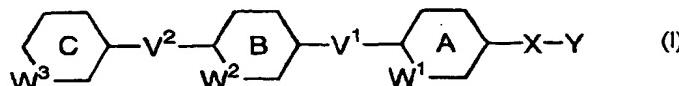
(72)発明者: および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 有村昭典 (ARIMURA, Akinori) [JP/JP]; 〒561-0825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 川田健司 (KAWADA, Kenji) [JP/JP]; 〒553-0002

(54)Title: TH2 DIFFERENTIATION INHIBITORS

A1

(54)発明の名称: Th2分化抑制剤

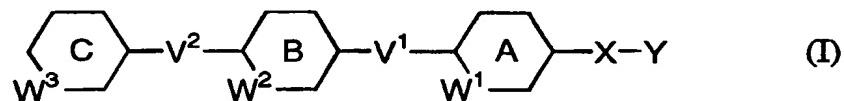
etc.; Y represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, etc.; and V¹ and V² represent each a single bond, -O-, -NH-, -OCH₂-, etc.(57)Abstract: Th2 differentiation inhibitors which contain compounds represented by general formula (I), prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts thereof or solvates of the same, wherein the rings A, B and C are each an aromatic carbon ring, a heterocycle, etc.; X represents a single bond, -O-, -CH₂-, -NH-, -SO-,

[統葉有]

WO 01/07032



(57) 要約:



(式中、A環、B環およびC環は芳香族炭素環またはヘテロ環等であり、Xは单結合、-O-、-CH₂-、-NH-または-SO-等であり、Yは水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルケニル等であり、V¹およびV²は单結合、-O-、-NH-または-OCH₂-等である)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するTh2分化抑制剤を提供する。

明細書

T h 2 分化抑制剤

5 技術分野

本発明は三環式化合物を含有する T h 0 細胞から T h 2 細胞への分化抑制剤に関する。

背景技術

10 アレルギー性疾患や自己免疫疾患の発症に関与する C D 4 + ヘルパー T 細胞（以下 T h 細胞とする）は産生するサイトカインの種類により、I 型ヘルパー T 細胞（以下、T h 1 細胞とする）および I I 型ヘルパー T 細胞（以下、T h 2 細胞とする）の 2 種に分類されている。T h 1 細胞は I L - 2 、 I F N - γ 、 T N F - β 等を産生し、細胞性免疫を誘導する。これに対し、T h 2 細胞
15 は I L - 4 、 I L - 5 、 I L - 6 、 I L - 1 0 および I L - 1 3 等を産生し、液性免疫を誘導する。

T h 1 細胞および T h 2 細胞の共通の前駆細胞である T h 0 細胞は、抗原刺激を受けて T h 1 細胞または T h 2 細胞のいずれかに分化、成熟する。例えば、結核菌等のバクテリアやインフルエンザ等のウイルスは T h 1 細胞、ダニや
20 花粉等のアレルゲンは T h 2 細胞への分化を誘導することが知られている。

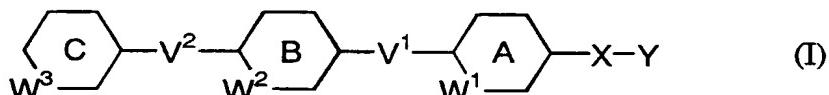
最近になって体内における T h 1 細胞と T h 2 細胞のバランスの極性化が感染防御、アレルギー性疾患または自己免疫疾患等に大きく影響していることが徐々に明らかになってきており、T h 2 細胞への過剰な分化を抑制することで T h 2 細胞により誘発されるアレルギー性疾患および自己免疫疾患等の治療効果が得られると期待されている。

本願化合物と類似骨格を有し、免疫抑制作用または抗アレルギー作用を有する化合物がWO 94/27980、WO 95/13067、WO 96/15123、WO 95/15318、WO 96/40659、WO 96/40143、WO 96/38412、WO 96/10012、WO 97/24356、WO 97/27181、WO 97/24324、WO 97/39999、WO 97/44333、WO 97/46524、WO 98/04508、WO 98/24766、WO 98/24782、WO 98/56785、FR 2301250、US 5593991、特公昭47-7368、特開昭51-91259、特開平8-3163、特開平9-124571、特開平9-71564、特開平9-124571、特開平11-79993、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.5, No.18, p2143-2146 (1995)、J. Med. Chem., 1974, Vol.17, No.11, 1177-1181等に開示されている。

発明の開示

15 本発明の目的は、優れたT h 2 分化抑制剤を提供することにある。

本発明は、[1]式(I)：



[式中、A環、B環およびC環は各々独立して置換基を有していてもよい芳香族炭素環または置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい20 5員または6員のヘテロ環であり、

A環、B環および／またはC環が置換基を有していてもよい5員のヘテロ環である場合はW¹、W²および／またはW³が結合を示す。

Xは単結合、-O-、-CH₂-、-NR¹-（ここでR¹は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキルカルボニル）または-S(O)p-（ここでpは0～2の整数）であり、

Yは水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいアシリル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル
 5 置換基を有していてもよい低級アルコキカルボニル、置換基を有していてもよいスルファモイル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい5員または6員のヘテロ環式基であり、

R¹ および Y は一緒に - (CH₂)_m - 、 - (CH₂)₂ - T - (CH₂)₂ - (式中、T は O、S または NR' である) 、 - CR' = CH - CH = CR' - 、 - CH = N - CH = CH - 、 - N = CH - N = CH - 、 - C (= O) - O - (CH₂)_r - 、 - C (= O) - NR' - (CH₂)_r - または - C (= O) - NR' - N = CH - (式中、m は 4 または 5 であり、r は 2 または 3 であり、R' は水素、低級アルキルまたは低級アルケニル) を形成してもよい。
 15

X が - CH₂ - または - NR¹ - であるとき、Y はハロゲンであってもよく、X が - O - または - NR¹ - であるとき、Y は置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルであってもよい。

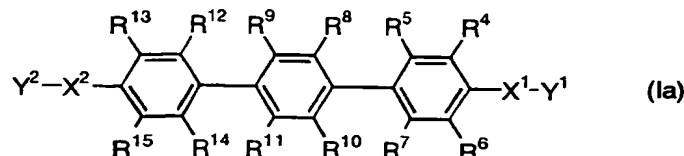
V¹ および V² は一方が単結合であり、他方が単結合、 - O - 、 - NH - 、 - OCH₂ - 、 - CH₂O - 、 - CH = CH - 、 - C ≡ C - 、 - CH (OR²) - (R² は水素または低級アルキル) 、 - CO - 、 - NHCHR³ - または - CHR³NH - (R³ は水素またはヒドロキシ) である。]
 20 で示される化合物（以下、化合物（I）とする）、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する Th 2 分化抑制剤、
 25 [2] X が - O - または - NR¹ - (ここで R¹ は水素、低級アルキルまたは

低級アルケニル)である、[1]記載のTh2分化抑制剤、

[3]Yが置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルケニルである、[1]記載のTh2分化抑制剤、

[4]V¹およびV²が共に単結合である、[1]記載のTh2分化抑制剤、

5 [5]式(Ia)：



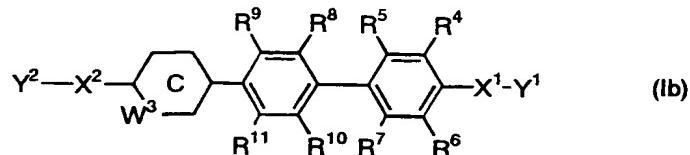
(式中、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニルであり、

X¹およびX²は各々独立して-O-、-CH₂-または-NH-であり、

Y¹およびY²は各々独立して置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルケニルである)

15 で示される化合物(以下、化合物(Ia)とする)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するTh2分化抑制剤、

[6]式(Ib)：



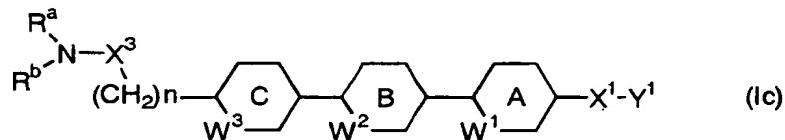
(式中、C環は置換基を有していてもよく、1または2のヘテロ原子を含む5

20 員または6員ヘテロ環であり、C環が5員のヘテロ環である場合はW³が結合を示し、その他の記号は[5]と同義である)

で示される化合物(以下、化合物(Ib)とする)、そのプロドラッグ、その

製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する Th 2 分化抑制剤、

[7] 式 (I c) :



(式中、A 環、B 環および C 環は各々独立して置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよく、1 または 2 のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員ヘテロ環であり、A 環、B 環および／または C 環が置換基を有していてもよい 5 員のヘテロ環である場合は W¹、W² および／または W³ が結合を示し、

X¹ および Y¹ は [5] と同義であり、

X³ は -O- または -NH- であり、

R^a および R^b は各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルであるか、一緒になって R^c R^d C = または - (C R^e R^f) s - を形成し、

R^c および R^d は各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシ、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい 5 員または 6 員のヘテロ環式基であるか、一緒になって結合している炭素原子と共に置換基を有していてもよいシクロアルキリデンを形成し、

R^eは各々独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはアミノであり、R^fは各々独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはアミノであり、

nは0～2の整数であり、sは2～6の整数である。]

5 で示される化合物（以下、化合物（Ic）とする）、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するTh2分化抑制剤、

[8] A環が置換基を有していてもよいベンゼン環である、[1]、[2]、[3]、[4]または[7]のいずれかに記載のTh2分化抑制剤、

[9] B環が置換基を有していてもよいベンゼン環である、[1]、[2]、

10 [3]、[4]または[7]のいずれかに記載のTh2分化抑制剤、

[10] C環が置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環、置換基を有していてもよいピリミジン環、置換基を有していてもよいピリダジン環または置換基を有していてもよいピラジン環である、[1]、[2]、[3]、[4]、[6]または[7]のいずれかに記載のTh2分化抑制剤、

15

[11] R⁴およびR⁵の一方が水素、ヒドロキシ、低級アルキルであり、他方が水素またはハロゲンであり、R⁶およびR⁷が共に水素である、[5]または[6]記載のTh2分化抑制剤、

[11-2] R⁴およびR⁵の一方が水素であり、他方がハロゲンであり、R⁶およびR⁷が共に水素である、[5]または[6]記載のTh2分化抑制剤、[12] R⁸およびR¹¹が各々独立して水素、ヒドロキシ、低級アルキルまたは低級アルコキシカルボニルであり、R⁹およびR¹⁰が各々独立してヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルコキシカルボニルである、[5]または[6]記載のTh2分化抑制剤、

25 [13] R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵が各々独立して水素またはハロゲンである、[5]記載のTh2分化抑制剤、

[14] X¹ および X² の一方が -O- であり、他方が -NH- である、 [5] または [6] 記載の Th2 分化抑制剤、

[15] Y¹ および Y² が各々独立してハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい低級アルケニルである、 [5] または [6] 記載の Th2 分化抑制剤、

[16] -X¹-Y¹ および -X²-Y² の一方がプレニルアミノであり、他方がプレニルオキシである、 [5] または [6] 記載の Th2 分化抑制剤、

[17] 自己免疫疾患の治療剤および／または予防剤である、 [6] または [7] に記載の Th2 分化抑制剤、

[18] 潰瘍性大腸炎、重症筋無力症またはループス腎炎の治療剤および／または予防剤である、 [1] ～ [16] のいずれかに記載の Th2 分化抑制剤、

[19] [1] 記載の式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、 Th2 細胞または Th2 細胞から產生されるサイトカインにより誘発される疾患の治療および／または予防の方法、

[20] [1] 記載の式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、 Th0 細胞から Th2 細胞への分化を抑制する方法、

[21] Th2 細胞または Th2 細胞から產生されるサイトカインにより誘発される疾患の治療および／または予防のための医薬を製造するための、 [1] 記載の式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用、

および

[22] Th0 細胞から Th2 細胞への分化を抑制するための医薬を製造するための、 [1] 記載の式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用

を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本明細書中において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素
5 を包含する。特にフッ素および塩素が好ましい。

「低級アルキル」とは、炭素数1～10、好ましくは炭素数1～8、さらに
好ましくは炭素数1～6、最も好ましくは炭素数1～3の直鎖または分枝状の
アルキルを包含し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n
-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、
10 n-イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソ
-ヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニルおよびn-デシル等が挙
げられる。

「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基としては、ハロゲン；
ヒドロキシ；低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルコキシ；アシ
15 ル；アシルオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；メルカブト；低
級アルキルチオ；ヒドロキシ、低級アルキルもしくは置換基を有していてもよ
いアシルで置換されていてもよいアミノ；ヒドロキシ、低級アルコキシ、カル
ボキシ低級アルコキシ、アリール低級アルコキシまたは5員もしくは6員のヘ
テロ環式基で置換されていてもよいイミノ；カルバモイルもしくは低級アルコ
20 キシカルボニルで置換されていてもよいヒドラジノ；低級アルキル、低級アル
ケニル、置換基を有していてもよい低級アルキリデンまたはシクロアルキリデ
ンで置換されていてもよいヒドラジノ；低級アルキル、低級アルケニル、置換
基を有していてもよい低級アルキリデンまたはシクロアルキリデンで置換さ
れていてもよいアミノオキシ；低級アルキルもしくはアミノで置換されていて
25 もよいカルバモイル；低級アルキルで置換されていてもよいチオカルバモイ
ル；低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよいシクロアルキ

ル；低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルケニル；シアノ；ヒドロキシ、低級アルキル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルまたは低級アルコキシで1以上置換されていてもよいフェニル；低級アルキルで置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5員または6員のヘテロ環式基等が挙げられ、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

特にハロゲン；ヒドロキシ；アシルオキシ；低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニル；またはピリジル等が好ましい。

「低級アルコキシ」、「低級アルコキシカルボニル」、「低級アルキルスルホニル」、「低級アルキルスルホニルオキシ」、「低級アルキルチオ」、「低級アルキルアミノ」および「低級アルキレンジオキシ」の低級アルキル部分は上記「低級アルキル」と同様である。

「置換基を有していてもよい低級アルコキシ」、「置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル」および「置換基を有していてもよい低級アルキルチオ」の置換基としてはハロゲン；ヒドロキシ；アシルオキシで置換されていてもよい低級アルコキシ；アシル；ヒドロキシまたはカルボキシで置換されていてもよいアシルオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルキルチオ；低級アルキルで置換されていてもよいアミノ；低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニル；ヘテロ環式基；ヘテロ環カルボニルオキシ等が挙げられる。1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「低級アルキリデン」とは、炭素数1～10、好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～3の2価の炭化水素基を包含し、具体的にはメチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデン、ノニリデンおよびデシリ

デンが挙げられる。

「置換基を有していてもよい低級アルキリデン」の置換基としては置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、

置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよいシク

5 ロアルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい 5 員または 6 員のヘテロ環式基等が挙げられる。好ましくは低級アルケニル、低級アルコキシ、シクロアルキル、フェニルまたは 5 員もしく 6 員のヘテロ環式基である。1 以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

10 「低級アルケニル」とは、1 以上の任意の位置に二重結合を有する炭素数 2 ~ 10、好ましくは炭素数 2 ~ 8、さらに好ましくは炭素数 3 ~ 6 の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、プロペニル（2-プロペニル、イソプロペニル等）、ブテニル、イソブテニル、ブレニル、ブタジエニル、ベンテニル、イソベンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニルおよびデセニル等を包含する。

15 「置換基を有していてもよい低級アルケニル」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルコキシ」の置換基と同様であり、1 以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。特にハロゲンで置換されたものま

20 たは非置換であるものが好ましい。

「低級アルケニルオキシ」、「低級アルケニルオキシカルボニル」および「低級アルケニルアミノ」の低級アルケニル部分は上記「低級アルケニル」と同様である。

25 「置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシ」、「置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル」および「置換基を有していてもよい低級アルケニルチオ」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アル

コキシ」の置換基と同様である。1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「低級アルキニル」とは、炭素数2～10、好ましくは炭素数2～8、さらに好ましくは炭素数3～6の直鎖状または分枝状のアルキニルを包含し、具体的には、エチニル、プロピニル（2-プロピニル等）、ブチニル（2-ブチニル等）、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニルおよびデシニル等が挙げられる。これらは1以上の任意の位置に三重結合を有しており、さらに二重結合を有していてもよい。

「置換基を有していてもよい低級アルキニル」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルコキシ」の置換基と同様である。1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「アシル」とは炭素数1～20、好ましくは炭素数1～15、さらに好ましくは炭素数1～8、さらに好ましくは炭素数1～6、最も好ましくは炭素数1～4の直鎖または分枝の鎖状脂肪族アシル、炭素数4～9、好ましくは炭素数4～7の環状脂肪族アシルおよびアロイルを包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシリカルボニル、シクロオクチルカルボニルおよびベンゾイル等を包含する。

「アロイル」とは芳香族炭素環カルボニルおよび芳香族ヘテロ環カルボニルを意味する。

「置換基を有していてもよいアシル」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルコキシ」の置換基と同様であり、さらに環状脂肪族アシルおよびアロイルは低級アルキルを置換基として有していてもよい。1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。置換基は特にハロゲンが好ましい。

「アシルオキシ」のアシル部分は上記「アシル」と同様である。「置換基を有していてもよいアシルオキシ」の置換基も上記「置換基を有していてもよいアシル」と同様であり、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されてもよい。

5 「低級アルキルカルボニル」とは炭素数2～4の脂肪族アシルを包含し、アセチル、プロピオニル、ブチリルおよびイソブチリル等を包含する。特にアセチルが好ましい。

「シクロアルキル」とは炭素数3～6の炭素環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を包含する。

10 「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の置換基としては低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、低級アルキレンジオキシ、低級アルコキシで置換されていてもよいイミノ、アリールまたは5員もしくは6員のヘテロ環式基等が挙げられ、1以上の任意の位置が置換されていてもよい。

15 「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘキサジェニル等が挙げられる。

20 「置換基を有していてもよいシクロアルケニル」の置換基は上記「シクロアルキル」の置換基と同様である。1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

「シクロアルキリデン」とは、炭素数3～6の2価の炭素環の基を包含し、具体的にはシクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデンおよびシクロヘキシリデンを包含する。

25 「置換基を有していてもよいシクロアルキリデン」の置換基は上記「シクロアルキル」の置換基と同様であり、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置

換されていてもよい。好ましくは非置換シクロアルキリデンである。

「置換基を有していてもよいアミノ」の置換基としては、置換基を有していてもよい低級アルキル〔ここで置換基とは低級アルコキシ、シクロアルキル、置換基を有していてもよいアミノ（置換基とはアシルオキシ低級アルコキシで

- 5 置換されていてもよいアロイル）、置換基を有していてもよいアリール（置換基とは低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル）またはヘテロ環式基〕；低級アルケニル；低級アルキニル；シクロアルキル；低級アルキル、カルボキシ、アシル、低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよいアリール；低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル；置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル〔ここで置換基とはハロゲン、アシルオキシ、ヒドロキシ置換アシルオキシ、カルボキシ置換アシルオキシまたはヘテロ環カルボニルオキシ等〕；低級アルキルスルホニル等が挙げられる。1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

- 10 「置換基を有していてもよいカルバモイル」とは、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル等から選択される1以上の基で置換されていてもよいカルバモイル等を包含する。

「置換基を有していてもよいスルファモイル」とは、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル等から選択される1以上の基で置換されていてもよいスルファモイル等を包含する。

- 20 「芳香族炭素環」とは、単環または多環の芳香族炭素環であり、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環およびフェナントレン環等を包含する。特にベニゼン環が好ましい。また、「芳香族炭素環」は別の炭素環と縮合していてもよく、インダン環、インデソ環、ジヒドロナフタレン環も包含する。

- 25 「アリール」とは、単環または多環の芳香族炭素環から水素を1つ除いた基であり、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含する。特にフェニルが好ましい。また、「アリール」は別の炭素環と縮合していても

よく、縮合している炭素環に結合手を有していてもよい。例えばインダニル、インデニル、ジヒドロナフチル等を包含する。

「置換基を有していてもよい芳香族炭素環」および「置換基を有していてもよいアリール」の置換基としては、ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲンもしくはカルボキシで置換されていてもよい低級アルキル；ハロゲン、アリール、ヘテロアリールもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルコキシ；低級アルケニル；低級アルキニル；シクロアルキル；低級アルケニルオキシ；低級アルキニルオキシ；シクロアルコキシ；アシル；アシルオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルケニルオキシカルボニル；低級アルキルチオ；低級アルキニルチオ；低級アルキル、シクロアルキル低級アルキル、アリール低級アルキル、ヘテロアリール低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、ハロゲンで置換されていてもよいアシル、低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノ；低級アルキル、低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキリデンまたはシクロアルキリデンで置換されていてもよいヒドラジノ；低級アルキル、低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキリデンまたはシクロアルキリデンで置換されていてもよいアミノオキシ；グアニジノ；ニトロ；低級アルキルスルホニル；ジヒドロキシボリル；ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシ；アリールスルホニル；アリールスルホニルオキシ；アリール；または5員もしくは6員のヘテロ環式基等が挙げられ、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。好ましくはハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル；アリールもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルコキシ；低級アルケニルオキシ；アシルオキシ；低級アルキルチオ；低級アルキル、低級アルケニル、ハロゲンで置換されていてもよいアシルもしくは低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノ；ニトロ；低級アルキルスルホニル；ハロゲンで

置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシ；またはアリールスルホニルオキシである。

「アリールスルホニル」および「アリールスルホニルオキシ」のアリール部分は上記「アリール」と同様であり、特にフェニルが好ましい。

5 「置換基を有していてもよいアリールスルホニル」の置換基は上記「置換基を有していてもよいアリール」の置換基と同様であり、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。特に非置換のものが好ましい。

「5員または6員のヘテロ環」とは、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する5員または6員のヘテロ環を包含し、具体的10 にはピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアゾール環、トリアジン環、イソキサゾール環、オキサゾール環、オキサジアゾール環、イソチアゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、フラン環およびチオフェン環等の芳香族ヘテロ環、テトラ15 ヒドロピラン環、ジヒドロピリジン環、ジヒドロピリダジン環、ジヒドロピラジン環、ジオキサン環、オキサチオラン環、チアン環、ピロリジン環、ピロリジン環、イミダゾリジン環、イミダゾリン環、ピラゾリジン環、ピラゾリン環、ピペリジン環、ピペラジン環およびモルホリン環等の非芳香族ヘテロ環等が挙げられる。

A環、B環またはC環における「5員または6員のヘテロ環」としては、好20 ましくはそれぞれ2位および5位に結合手を有するピリジン環およびピリミジン環である。

「1または2のヘテロ原子を含む5員または6員ヘテロ環」とは、上記「5員または6員のヘテロ環」中、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、イソキサゾール環、オキサゾール環、イソチアゾール環、チアゾール環、フラン環およびチオフェン環等の芳香族ヘテロ環、ジオキサン環、オキサチオラン環、チアン環、ジヒ

ドロピリジン環、ピロリジン環、ピロリン環、イミダゾリジン環、イミダゾリン環、ピラゾリジン環、ピラゾリン環、ピペリジン環、ピペラジン環およびモルホリン環等の非芳香族ヘテロ環を包含する。特に芳香族ヘテロ環が好ましい。

YおよびY'における「5員または6員のヘテロ環式基」としては、好ましくは4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1,2-ジヒドロピリジン-5-イル、2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル、1,2-ジヒドロピラジン-5-イル等が挙げられる。

「ベンゼン環と縮合していてもよい5員または6員のヘテロ環」の例としては、インドール環、イソインドール環、ベンゾイミダゾール環、インダゾール環、シンノリン環、フタラジン環、キナゾリン環、ベンゾイソキサゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾオキサジアゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾトリアゾール環、イソベンゾフラン環、インドリン環、イソインドリン環およびクロメン環等が挙げられる。これらは縮合しているヘテロ環に結合手を有していてもよい。

「置換基を有していてもよい5員または6員のヘテロ環」および「置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5員または6員のヘテロ環」の置換基としては、ハロゲン；ヒドロキシ；ヒドロキシまたはアシルオキシで置換されていてもよい低級アルキル；ハロゲン、アリールまたは5員もしくは6員のヘテロ環式基で置換されていてもよい低級アルコキシ；低級アルケニル；低級アルケニルオキシ；低級アルキニル；低級アルキニルオキシ；アシルオキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；メルカブト；低級アルキルチオ；低級アルケニルチオ；ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル（置換基とはシクロアルキルまたは5員もしくは6員のヘテロ環式基）、ハロゲンで置換されていてもよいアシル、低級アルケニル、シクロアルキルもしくは低級アルキルスルホニルでモノまたはジ置換されていてもよいアミ

ノ；低級アルキルスルホニルで置換されていてもよいイミノ；低級アルキル、
低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキリデンまたはシクロアルキリデンで置換されていてもよいヒドラジノ；低級アルキル、低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキリデンまたはシクロアルキリデンで
5 置換されていてもよいアミノオキシ；ニトロ；低級アルキルスルホニル；アリール；5員または6員のヘテロ環式基；オキソ；またはオキシド等が挙げられ、
1以上任意の位置が置換されていてもよい。

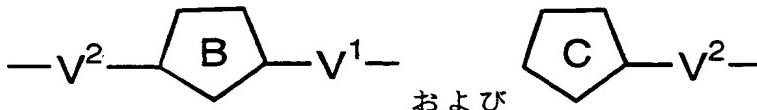
「置換基を有していてもよく、1または2のヘテロ原子を含む5員または6員ヘテロ環」の置換基も上記と同様であるが、好ましくは低級アルキルで置換
10 されたものまたは非置換のものである。

「A環、B環および／またはC環が置換基を有していてもよい5員のヘテロ環である場合はW¹、W²および／またはW³が結合を示す」とは、A環が5員のヘテロ環である場合にはW¹が結合を示し、A環に対するV¹およびXの結合位置が



15

となることを意味する。同様にB環またはC環が5員のヘテロ環である場合には、W²またはW³が各々結合を示し、V¹およびV²の結合位置が



となることを意味する。X、V¹またはV²はそれぞれA環、B環またはC環の構成原子であるヘテロ原子と直接結合してもよい。

「R^aおよびR^bが一緒になって-(CR^eR^f)_s-を形成する」とは、R^aおよびR^bが結合しているN原子と一緒にになって、置換基を有していてもよい含窒素飽和ヘテロ環を形成することを意味し、例えば置換基を有していてもよいアジリジン、置換基を有していてもよいアゼチジン、置換基を有してい

てもよいピロリジン、置換基を有していてもよいピペリジンおよび置換基を有していてもよいペルヒドロアゼピン（ここで置換基とは低級アルキル、低級アルコキシまたはアミノ）を包含する。複数の R^e および複数の R^f は各々独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはアミノを示してよく、具体的には - (CH₂)₂ - 、 - (CH₂)₃ - 、 - CH (Me) (CH₂)₃ - 、 - CH₂ CH (OMe) (CH₂)₃ - 、 - (CH₂)₃ CH (NH₂) (CH₂)₂ - 等が挙げられる。

本発明の Th 2 分化抑制剤は、化合物 (I) の製薬上許容される塩を含有するものであってもよい。製薬上許容される塩としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の鉱酸の塩；ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマール酸、マレイン酸、コハク酸等の有機酸の塩；アンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム等の有機塩基の塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属の塩またはカルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。

本発明の Th 2 分化抑制剤は、化合物 (I) の溶媒和物（好ましくは水和物）を包含する。溶媒和物としては有機溶媒および／または水との溶媒和物が挙げられる。水和物を形成するときは、任意の数の水分子と配位していてもよい。

本発明の Th 2 分化抑制剤は、化合物 (I) の全ての立体異性体（例えばアトロブ異性体等）を含有するものであってもよい。

化合物 (I) は全て Th 2 分化抑制作用を有しているが、その中でも特に以下の化合物が好ましい。

式 (I) において

1) A 環が置換基を有していてもよい芳香族炭素環または置換基を有していてもよい 5 員または 6 員のヘテロ環である（以下、A 環が A - 1 であるとする）

25 化合物、

A 環が置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよ

い 6 員ヘテロ環である（以下、A 環が A-2 であるとする）化合物、

A 環が置換基を有していてもよいベンゼン環である（以下、A 環が A-3 であるとする）化合物、

5 A 環が置換基（ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニル）を有していてもよいベンゼン環である（以下、A 環が A-4 であるとする）化合物、

A 環が置換基（ハロゲン、ヒドロキシまたは低級アルコキシ）を有していてもよいベンゼン環である（以下、A 環が A-5 であるとする）化合物、

10 A 環がハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環である（以下、A 環が A-6 であるとする）化合物、

2) B 環が置換基を有していてもよい芳香族炭素環または置換基を有していてもよい 5 員または 6 品のヘテロ環である（以下、B 環が B-1 であるとする）化合物、

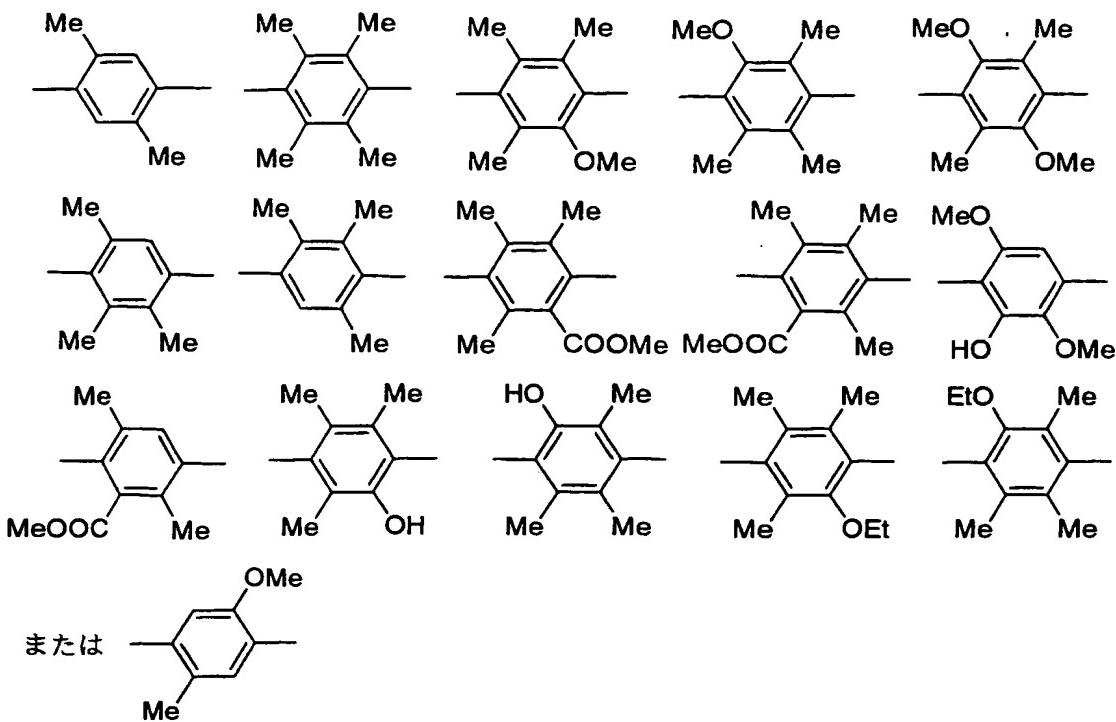
15 B 環が置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい 6 品ヘテロ環である（以下、B 環が B-2 であるとする）化合物、

B 環が置換基を有していてもよいベンゼン環である（以下、B 環が B-3 であるとする）化合物、

20 B 環が置換基（ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、または置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル）を有していてもよいベンゼン環である（以下、B 環が B-4 であるとする）化合物、

B 環が置換基（ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルコキシカルボニル）を有していてもよいベンゼン環である（以下、B 環が B-5 であるとする）化合物、

25 B 環が



である（以下、B環がB-6であるとする）化合物、

3) C環が置換基を有していてもよい芳香族炭素環または置換基を有していてもよい5員または6員のヘテロ環である(以下、C環がC-1であるとする)

5 化合物、

C環が置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよい、1または2のヘテロ原子を含む6員ヘテロ環である（以下、C環がC-2であるとする）化合物、

10 C 環が置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環、置換基を有していてもよいピリミジン環、置換基を有していてもよいピリダジン環または置換基を有していてもよいピラジン環である（以下、C 環が C-3 であるとする）化合物、

C環がベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環またはピラジン環（これらはハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシまたは低級アルケニルアミノで置換されていてもよい）である（以下、C環）

が C - 4 であるとする) 化合物、

C 環がベンゼン環またはピリジン環(これらはハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシまたは低級アルケニルアミノで置換してもよい)である(以下、C 環が C - 5 であるとする) 化合物、

5 4) X が -O-、-CH₂- または -NR¹- (ここで R¹ は水素または置換基を有してもよい低級アルキル) である(以下、X が X - 1 であるとする) 化合物、

X が -O-、-CH₂- または -NH- である(以下、X が X - 2 であるとする) 化合物、

10 X が -O- または -NH- である(以下、X が X - 3 であるとする) 化合物、
X が -NH- である(以下、X が X - 4 であるとする) 化合物、

5) Y が水素、置換基を有してもよい低級アルキル、置換基を有してもよい低級アルケニルまたは置換基を有してもよいシクロアルキルである(以下、Y が Y - 1 であるとする) 化合物、

15 Y が水素、低級アルキル、アリールアルキル、低級アルケニルまたはシクロアルキルである(以下、Y が Y - 2 であるとする) 化合物、

Y が低級アルキル、ベンジルまたは低級アルケニルである(以下、Y が Y - 3 であるとする) 化合物、

Y がブレニルである(以下、Y が Y - 4 であるとする) 化合物、

20 6) V¹ および V² が共に単結合である化合物、

7) A 環、B 環、C 環、X および Y が以下の組み合わせのいずれかであり、V¹ および V² が共に単結合である化合物。

(A-3, B-3, C-2, X-2, Y-1)、(A-3, B-3, C-2, X-2, Y-3)、(A-3, B-3, C-2, X-2, Y-4)、(A-3, B-3, C-2, X-3, Y-1)、(A-3, B-3, C-2, X-3, Y-3)、(A-3, B-3, C-2,

25 X-3, Y-4)、(A-3, B-3, C-4, X-2, Y-1)、(A-3, B-3, C-4, X-2, Y-3)、(A-3, B-3, C-4, X-2, Y-4)、(A-3, B-3, C-4, X-3, Y-1)、(A-3, B-3, C-4, X-3, Y-3)、(A-3,

B-3, C-4, X-3, Y-4) 、 (A-3, B-3, C-5, X-2, Y-1) 、 (A-3, B-3, C-5, X-2, Y-3) 、
(A-3, B-3, C-5, X-2, Y-4) 、 (A-3, B-3, C-5, X-3, Y-1) 、 (A-3, B-3, C-5, X-3,
Y-3) 、 (A-3, B-3, C-5, X-3, Y-4) 、 (A-3, B-4, C-2, X-2, Y-1) 、 (A-3, B-4, C-2,
X-2, Y-3) 、 (A-3, B-4, C-2, X-2, Y-4) 、 (A-3, B-4, C-2, X-3, Y-1) 、 (A-3, B-4,
5 C-2, X-3, Y-3) 、 (A-3, B-4, C-2, X-3, Y-4) 、 (A-3, B-4, C-4, X-2, Y-1) 、 (A-3,
B-4, C-4, X-2, Y-3) 、 (A-3, B-4, C-4, X-2, Y-4) 、 (A-3, B-4, C-4, X-3, Y-1) 、
(A-3, B-4, C-4, X-3, Y-3) 、 (A-3, B-4, C-4, X-3, Y-4) 、 (A-3, B-4, C-5, X-2,
Y-1) 、 (A-3, B-4, C-5, X-2, Y-3) 、 (A-3, B-4, C-5, X-2, Y-4) 、 (A-3, B-4, C-5,
X-3, Y-1) 、 (A-3, B-4, C-5, X-3, Y-3) 、 (A-3, B-4, C-5, X-3, Y-4) 、 (A-3, B-6,
10 C-2, X-2, Y-1) 、 (A-3, B-6, C-2, X-2, Y-3) 、 (A-3, B-6, C-2, X-2, Y-4) 、 (A-3,
B-6, C-2, X-3, Y-1) 、 (A-3, B-6, C-2, X-3, Y-3) 、 (A-3, B-6, C-2, X-3, Y-4) 、
(A-3, B-6, C-4, X-2, Y-1) 、 (A-3, B-6, C-4, X-2, Y-3) 、 (A-3, B-6, C-4, X-2,
Y-4) 、 (A-3, B-6, C-4, X-3, Y-1) 、 (A-3, B-6, C-4, X-3, Y-3) 、 (A-3, B-6, C-4,
X-3, Y-4) 、 (A-3, B-6, C-5, X-2, Y-1) 、 (A-3, B-6, C-5, X-2, Y-3) 、 (A-3, B-6,
15 C-5, X-2, Y-4) 、 (A-3, B-6, C-5, X-3, Y-1) 、 (A-3, B-6, C-5, X-3, Y-3) 、 (A-3,
B-6, C-5, X-3, Y-4) 、
(A-4, B-3, C-2, X-2, Y-1) 、 (A-4, B-3, C-2, X-2, Y-3) 、 (A-4, B-3, C-2, X-2,
Y-4) 、 (A-4, B-3, C-2, X-3, Y-1) 、 (A-4, B-3, C-2, X-3, Y-3) 、 (A-4, B-3, C-2,
X-3, Y-4) 、 (A-4, B-3, C-4, X-2, Y-1) 、 (A-4, B-3, C-4, X-2, Y-3) 、 (A-4, B-3,
20 C-4, X-2, Y-4) 、 (A-4, B-3, C-4, X-3, Y-1) 、 (A-4, B-3, C-4, X-3, Y-3) 、 (A-4,
B-3, C-4, X-3, Y-4) 、 (A-4, B-3, C-5, X-2, Y-1) 、 (A-4, B-3, C-5, X-2, Y-3) 、
(A-4, B-3, C-5, X-2, Y-4) 、 (A-4, B-3, C-5, X-3, Y-1) 、 (A-4, B-3, C-5, X-3,
Y-3) 、 (A-4, B-3, C-5, X-3, Y-4) 、 (A-4, B-4, C-2, X-2, Y-1) 、 (A-4, B-4, C-2,
X-2, Y-3) 、 (A-4, B-4, C-2, X-2, Y-4) 、 (A-4, B-4, C-2, X-3, Y-1) 、 (A-4, B-4,
25 C-2, X-3, Y-3) 、 (A-4, B-4, C-2, X-3, Y-4) 、 (A-4, B-4, C-4, X-2, Y-1) 、 (A-4,
B-4, C-4, X-2, Y-3) 、 (A-4, B-4, C-4, X-2, Y-4) 、 (A-4, B-4, C-4, X-3, Y-1) 、

(A-4, B-4, C-4, X-3, Y-3) , (A-4, B-4, C-4, X-3, Y-4) , (A-4, B-4, C-5, X-2,
Y-1) , (A-4, B-4, C-5, X-2, Y-3) , (A-4, B-4, C-5, X-2, Y-4) , (A-4, B-4, C-5,
X-3, Y-1) , (A-4, B-4, C-5, X-3, Y-3) , (A-4, B-4, C-5, X-3, Y-4) , (A-4, B-6,
C-2, X-2, Y-1) , (A-4, B-6, C-2, X-2, Y-3) , (A-4, B-6, C-2, X-2, Y-4) , (A-4,
5 B-6, C-2, X-3, Y-1) , (A-4, B-6, C-2, X-3, Y-3) , (A-4, B-6, C-2, X-3, Y-4) ,
(A-4, B-6, C-4, X-2, Y-1) , (A-4, B-6, C-4, X-2, Y-3) , (A-4, B-6, C-4, X-2,
Y-4) , (A-4, B-6, C-4, X-3, Y-1) , (A-4, B-6, C-4, X-3, Y-3) , (A-4, B-6, C-4,
X-3, Y-4) , (A-4, B-6, C-5, X-2, Y-1) , (A-4, B-6, C-5, X-2, Y-3) , (A-4, B-6,
C-5, X-2, Y-4) , (A-4, B-6, C-5, X-3, Y-1) , (A-4, B-6, C-5, X-3, Y-3) , (A-4,
10 B-6, C-5, X-3, Y-4) ,
(A-6, B-3, C-2, X-2, Y-1) , (A-6, B-3, C-2, X-2, Y-3) , (A-6, B-3, C-2, X-2,
Y-4) , (A-6, B-3, C-2, X-3, Y-1) , (A-6, B-3, C-2, X-3, Y-3) , (A-6, B-3, C-2,
X-3, Y-4) , (A-6, B-3, C-4, X-2, Y-1) , (A-6, B-3, C-4, X-2, Y-3) , (A-6, B-3,
C-4, X-2, Y-4) , (A-6, B-3, C-4, X-3, Y-1) , (A-6, B-3, C-4, X-3, Y-3) , (A-6,
15 B-3, C-4, X-3, Y-4) , (A-6, B-3, C-5, X-2, Y-1) , (A-6, B-3, C-5, X-2, Y-3) ,
(A-6, B-3, C-5, X-2, Y-4) , (A-6, B-3, C-5, X-3, Y-1) , (A-6, B-3, C-5, X-3,
Y-3) , (A-6, B-3, C-5, X-3, Y-4) , (A-6, B-4, C-2, X-2, Y-1) , (A-6, B-4, C-2,
X-2, Y-3) , (A-6, B-4, C-2, X-2, Y-4) , (A-6, B-4, C-2, X-3, Y-1) , (A-6, B-4,
20 C-2, X-3, Y-3) , (A-6, B-4, C-2, X-3, Y-4) , (A-6, B-4, C-4, X-2, Y-1) ,
(A-6, B-4, C-4, X-3, Y-3) , (A-6, B-4, C-4, X-3, Y-4) , (A-6, B-4, C-5, X-2,
Y-1) , (A-6, B-4, C-5, X-2, Y-3) , (A-6, B-4, C-5, X-2, Y-4) , (A-6, B-4, C-5,
X-3, Y-1) , (A-6, B-4, C-5, X-3, Y-3) , (A-6, B-4, C-5, X-3, Y-4) , (A-6, B-6,
25 C-2, X-2, Y-1) , (A-6, B-6, C-2, X-2, Y-3) , (A-6, B-6, C-2, X-3, Y-4) ,
(A-6, B-6, C-4, X-2, Y-1) , (A-6, B-6, C-4, X-2, Y-3) , (A-6, B-6, C-4, X-2,

Y-4)、(A-6, B-6, C-4, X-3, Y-1)、(A-6, B-6, C-4, X-3, Y-3)、(A-6, B-6, C-4, X-3, Y-4)、(A-6, B-6, C-5, X-2, Y-1)、(A-6, B-6, C-5, X-2, Y-3)、(A-6, B-6, C-5, X-2, Y-4)、(A-6, B-6, C-5, X-3, Y-1)、(A-6, B-6, C-5, X-3, Y-3)、A-6, B-6, C-5, X-3, Y-4)。

5

式(Ia)において

- 1) R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷が各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニルである（以下、R⁴～R⁷がR₄₇₋₁であるとする）化合物、
- 10 R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷が各々独立して水素またはハロゲンである（以下、R⁴～R⁷がR₄₇₋₂であるとする）化合物、
R⁴およびR⁵の一方が水素であり、他方がハロゲンであり、R⁶およびR⁷が共に水素である（以下、R⁴～R⁷がR₄₇₋₃であるとする）化合物、
- 2) R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹が各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルである（以下、R⁸～R¹¹がR₈₁₁₋₁であるとする）化合物、
R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹が各々独立して水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルコキシカルボニルである（以下、R⁸～R¹¹がR₈₁₁₋₂であるとする）化合物、
R⁸およびR¹¹が各々独立して水素、ヒドロキシ、低級アルキルまたは低級アルコキシカルボニルであり、R⁹およびR¹⁰が各々独立してヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルコキシカルボニルである（以下、R⁸～R¹¹がR₈₁₁₋₃であるとする）化合物、
- 25 R⁸が水素または低級アルキルであり、R⁹がヒドロキシ、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、R¹⁰がヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキ

シまたは低級アルコキシカルボニルであり、R¹が水素、ヒドロキシ、低級アルキルまたは低級アルコキシカルボニルである（以下、R⁸～R¹がR⁸～R¹～4であるとする）化合物、

R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹のそれぞれの組み合わせが上記B-6と同様

5 である（以下、R⁸～R¹がR⁸～5であるとする）化合物、

3) R¹～2、R¹～3、R¹～4およびR¹～5が各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニルである（以下、R¹～2～R¹～5がR¹～2～5～1であるとする）化合物、

10 R¹～2、R¹～3、R¹～4およびR¹～5が各々独立して水素またはハロゲンである（以下、R¹～2～R¹～5がR¹～2～5～2であるとする）化合物、

R¹～2、R¹～3、R¹～4およびR¹～5が全て水素である（以下、R¹～2～R¹～5がR¹～2～5～3であるとする）化合物、

4) X¹およびX²が各々独立して-O-または-NH-である（以下、X¹およびX²がX¹～2～1であるとする）化合物、

X¹およびX²の一方が-O-であり、他方が-NH-であるか、共に-NH-である（以下、X¹およびX²がX¹～2～2であるとする）化合物、

5) Y¹およびY²が各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニルまたは置換基を有していてもよいシクロアルキルである（以下、Y¹およびY²がY¹～2～1であるとする）化合物、

Y¹およびY²が各々独立して水素、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、アリールアルキル、低級アルケニルまたはシクロアルキルである（以下、Y¹およびY²がY¹～2～2であるとする）化合物、

25 Y¹およびY²が各々独立してハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい低級アルケニルである（以下、Y¹

および Y^2 が $Y_1 2 - 3$ であるとする) 化合物、

Y^1 および Y^2 の一方がプレニルであり、他方がハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい低級アルケニルである（以下、 Y^1 および Y^2 が $Y\ 1\ 2 - 4$ であるとする）化合物、

- 5 Y¹ および Y² が共にプレニルである（以下、Y¹ および Y² が Y₁₂₋₅ であるとする）化合物、

6) R⁴~R⁷、R⁸~R¹¹、R¹²~R¹⁵、X¹ および X² 並びに Y¹ および Y² が以下の組み合わせのいずれかである化合物。

(R47-1, R811-4, R1215-1, X12-1, Y12-5) .

- 10 (R47-2, R811-4, R1215-2, X12-1, Y12-3)、(R47-2, R811-4, R1215-2, X12-1,
Y12-5)、(R47-2, R811-4, R1215-2, X12-2, Y12-3)、(R47-2, R811-4, R1215-2,
X12-2, Y12-5)、(R47-2, R811-4, R1215-3, X12-1, Y12-3)、(R47-2, R811-4,
R1215-3, X12-1, Y12-5)、(R47-2, R811-4, R1215-3, X12-2, Y12-3)、(R47-
2, R811-4, R1215-3, X12-2, Y12-5)、(R47-2, R811-5, R1215-2, X12-1, Y12-3)、
15 (R47-2, R811-5, R1215-2, X12-1, Y12-5)、(R47-2, R811-5, R1215-2, X12-2,
Y12-3)、(R47-2, R811-5, R1215-2, X12-2, Y12-5)、(R47-2, R811-5, R1215-3,
X12-1, Y12-3)、(R47-2, R811-5, R1215-3, X12-1, Y12-5)、(R47-2, R811-5,
R1215-3, X12-2, Y12-3)、(R47-2, R811-5, R1215-3, X12-2, Y12-5)、
20 (R47-3, R811-4, R1215-2, X12-1, Y12-3)、(R47-3, R811-4, R1215-2, X12-1,
Y12-5)、(R47-3, R811-4, R1215-2, X12-2, Y12-3)、(R47-3, R811-4, R1215-2,
X12-2, Y12-5)、(R47-3, R811-4, R1215-3, X12-1, Y12-3)、(R47-3, R811-4,
R1215-3, X12-1, Y12-5)、(R47-3, R811-4, R1215-3, X12-2, Y12-3)、(R47-
3, R811-4, R1215-3, X12-2, Y12-5)、(R47-3, R811-5, R1215-2, X12-1, Y12-3)、
25 (R47-3, R811-5, R1215-2, X12-1, Y12-5)、(R47-3, R811-5, R1215-2, X12-2,
Y12-3)、(R47-3, R811-5, R1215-2, X12-2, Y12-5)、(R47-3, R811-5, R1215-3,
X12-1, Y12-3)、(R47-3, R811-5, R1215-3, X12-1, Y12-5)、(R47-3, R811-5,

R1215-3, X12-2, Y12-3)、(R47-3, R811-5, R1215-3, X12-2, Y12-5)。

式(Ib)において

- 1) R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷がR₄7-1である化合物、
R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷がR₄7-2である化合物、
5 R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷がR₄7-3である化合物、
2) R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹がR₈11-1である化合物、
R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹がR₈11-2である化合物、
R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹がR₈11-3である化合物、
R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹がR₈11-4である化合物、
10 R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹がR₈11-5である化合物、
3) C環がC-1である化合物、
C環がC-2である化合物、
C環がC-3である化合物、
C環がベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環またはピラジン
15 環（これらはハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていて
もよい）である（以下、C環がC-4'であるとする）化合物、
C環がベンゼン環またはピリジン環（これらはハロゲン、低級アルキルまたは
低級アルコキシで置換されていてもよい）である（以下、C環Y¹-5'であ
るとする）化合物、
20 4) X¹およびX²がX₁2-1である化合物、
X¹およびX²がX₁2-2である化合物、
5) Y¹およびY²がY₁2-1である化合物、
Y¹およびY²がY₁2-2である化合物、
Y¹およびY²がY₁2-3である化合物、
25 Y¹およびY²がY₁2-4である化合物、
Y¹およびY²がY₁2-5である化合物、

6) R⁴ ~ R⁷、R⁸ ~ R¹¹、C環、X¹ および X² 並びに Y¹ および Y² が以下の組み合わせのいずれかである化合物。

- (R47-2, R811-4, C-2, X12-1, Y12-3) 、 (R47-2, R811-4, C-2, X12-1, Y12-5) 、
(R47-2, R811-4, C-2, X12-2, Y12-3) 、 (R47-2, R811-4, C-2, X12-2, Y12-5) 、
5 (R47-2, R811-4, C-4', X12-1, Y12-3) 、 (R47-2, R811-4, C-4', X12-1, Y12-5) 、
(R47-2, R811-4, C-4', X12-2, Y12-3) 、 (R47-2, R811-4, C-4', X12-2, Y12-5) 、
(R47-2, R811-4, C-5', X12-1, Y12-3) 、 (R47-2, R811-4, C-5', X12-1, Y12-5) 、
(R47-2, R811-4, C-5', X12-2, Y12-3) 、 (R47-2, R811-4, C-5', X12-2, Y12-5) 、
(R47-2, R811-5, C-2, X12-1, Y12-3) 、 (R47-2, R811-5, C-2, X12-1, Y12-5) 、
10 (R47-2, R811-5, C-2, X12-2, Y12-3) 、 (R47-2, R811-5, C-2, X12-2, Y12-5) 、
(R47-2, R811-5, C-4', X12-1, Y12-3) 、 (R47-2, R811-5, C-4', X12-1, Y12-5) 、
(R47-2, R811-5, C-4', X12-2, Y12-3) 、 (R47-2, R811-5, C-4', X12-2, Y12-5) 、
(R47-2, R811-5, C-5', X12-1, Y12-3) 、 (R47-2, R811-5, C-5', X12-1, Y12-5) 、
(R47-2, R811-5, C-5', X12-2, Y12-3) 、 (R47-2, R811-5, C-5', X12-2, Y12-5) 、
15 (R47-3, R811-4, C-2, X12-1, Y12-3) 、 (R47-3, R811-4, C-2, X12-1, Y12-5) 、
(R47-3, R811-4, C-2, X12-2, Y12-3) 、 (R47-3, R811-4, C-2, X12-2, Y12-5) 、
(R47-3, R811-4, C-4', X12-1, Y12-3) 、 (R47-3, R811-4, C-4', X12-1, Y12-5) 、
(R47-3, R811-4, C-4', X12-2, Y12-3) 、 (R47-3, R811-4, C-4', X12-2, Y12-5) 、
(R47-3, R811-4, C-5', X12-1, Y12-3) 、 (R47-3, R811-4, C-5', X12-1, Y12-5) 、
20 (R47-3, R811-4, C-5', X12-2, Y12-3) 、 (R47-3, R811-4, C-5', X12-2, Y12-5) 、
(R47-3, R811-5, C-2, X12-1, Y12-3) 、 (R47-3, R811-5, C-2, X12-1, Y12-5) 、
(R47-3, R811-5, C-2, X12-2, Y12-3) 、 (R47-3, R811-5, C-2, X12-2, Y12-5) 、
(R47-3, R811-5, C-4', X12-1, Y12-3) 、 (R47-3, R811-5, C-4', X12-1, Y12-5) 、
(R47-3, R811-5, C-4', X12-2, Y12-3) 、 (R47-3, R811-5, C-4', X12-2, Y12-5) 、
25 (R47-3, R811-5, C-5', X12-1, Y12-3) 、 (R47-3, R811-5, C-5', X12-1, Y12-5) 、
(R47-3, R811-5, C-5', X12-2, Y12-3) 、 (R47-3, R811-5, C-5', X12-2, Y12-5) 。

式 (I c) において

- 1) A 環が A - 1 である化合物、A 環が A - 2 である化合物、A 環が A - 3 である化合物、A 環が A - 4 である化合物、A 環が A - 5 である化合物、A 環が A - 6 である化合物、
- 5 2) B 環が B - 1 である化合物、B 環が B - 2 である化合物、B 環が B - 3 である化合物、B 環が B - 4 である化合物、B 環が B - 5 である化合物、
- 3) C 環が C - 1 である化合物、C 環が C - 2 である化合物、C 環が C - 3 である化合物、C 環が C - 4 である化合物、C 環が C - 5 である化合物、
- 4) X¹ が -O- または -NH- である (以下、X¹ が X - 1 であるとする)
- 10 化合物、
X¹ が -NH- である (以下、X¹ が X - 2 であるとする) 化合物、
- 5) Y¹ が Y - 1 である化合物、
Y¹ が Y - 2 である化合物、
Y¹ が Y - 3 である化合物、
- 15 Y¹ が Y - 4 である化合物、
R^a および R^b は各々独立して水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシカルボニルまたは低級アルキルスルホニルであるか、一緒になつて R^cR^dC = または -(CR^eR^f)_s- を形成し、R^c および R^d は各々独立して水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、アリールまたはヘテロ環式基であるか、一緒になって結合している炭素原子と共にシクロアルキリデンを形成し、R^e は各々独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはアミノであり、R^f は各々独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはアミノであり、s は 2 ~ 6 の整数である (以下、R^a および R^b が Ra b - 1 であるとする) 化合物、
- 20 R^a および R^b が各々独立して水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキルまたは炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニルまたは炭素数 1 ~ 6

のアルキルスルホニルであるか、一緒になって $R^c R^d C =$ または $- (C R^e R^f) s -$ を形成し、 R^c および R^d は各々独立して水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、フェニルまたは 5 員もしくは 6 員の芳香族ヘテロ環式基であるか、一緒になって結合している炭素原子と共に炭素数 5 または 6 のシクロアルキリデンを形成し、 R^e は各々独立して水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシまたはアミノであり、 R^f は各々独立して水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシまたはアミノであり、 s は 4 または 5 である（以下、 R^a および R^b が R^{ab-2} であるとする）化合物、

5 R^a および R^b が各々独立して水素または炭素数 1 ~ 3 のアルキルまたは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシカルボニルであるか、一緒になって $R^c R^d C =$ または $- (C R^e R^f) s -$ を形成し、 R^c および R^d が各々独立して水素、炭素数 1 ~ 3 のアルキル、炭素数 2 ~ 4 のアルケニルまたは炭素数 1 ~ 3 のアルコキシであり、 R^e は各々独立して水素または炭素数 1 ~ 3 のアルキルであり、

10 R^f は各々独立して水素または炭素数 1 ~ 3 のアルキルである（以下、 R^a および R^b が R^{ab-3} であるとする）化合物、

15 R^a および R^b が各々独立して水素、炭素数 1 ~ 3 のアルキルまたは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシカルボニルであるか、一緒になって $R^c R^d C =$ を形成し、 R^c および R^d の一方が炭素数 1 ~ 3 のアルキルであり、他方が水素、炭素数 20 1 ~ 3 のアルキルまたは炭素数 1 ~ 3 の低級アルコキシである（以下、 R^a および R^b が R^{ab-4} であるとする）化合物、

20 R^a および R^b が一緒になって $R^c R^d C =$ を形成し、 R^c および R^d の一方が炭素数 1 ~ 3 のアルキルであり、他方が炭素数 1 ~ 3 のアルキルまたは炭素数 1 ~ 3 の低級アルコキシである（以下、 R^a および R^b が R^{ab-5} であるとする）化合物、

25 7) n が 0 または 1 である（以下、 n が n_1 であるとする）化合物、

nが1である（以下、nがn2であるとする）化合物。

8) A環、B環、C環、X¹、Y¹並びにR^aおよびR^bが以下の組み合わせのいずれかであり、nが0または1である化合物。

(A-4, B-4, C-4, X-1, Y-3, Rab-2)、(A-4, B-4, C-4, X-1, Y-3, Rab-3)、(

5 A-4, B-4, C-4, X-1, Y-4, Rab-2)、(A-4, B-4, C-4, X-1, Y-4, Rab-3)、(A-

4, B-4, C-4, X-2, Y-3, Rab-2)、(A-4, B-4, C-4, X-2, Y-3, Rab-3)、(A-4,

B-4, C-4, X-2, Y-4, Rab-2)、(A-4, B-4, C-4, X-2, Y-4, Rab-3)、(A-4,

B-4, C-5, X-1, Y-3, Rab-2)、(A-4, B-4, C-5, X-1, Y-3, Rab-3)、(A-4, B-

4, C-5, X-1, Y-4, Rab-2)、(A-4, B-4, C-5, X-1, Y-4, Rab-3)、(A-4, B-4,

10 C-5, X-2, Y-3, Rab-2)、(A-4, B-4, C-5, X-2, Y-3, Rab-3)、(A-4, B-4,

C-5, X-2, Y-4, Rab-2)、(A-4, B-4, C-5, X-2, Y-4, Rab-3)、(A-4, B-6, C-

4, X-1, Y-3, Rab-2)、(A-4, B-6, C-4, X-1, Y-3, Rab-3)、(A-4, B-6, C-4,

X-1, Y-4, Rab-2)、(A-4, B-6, C-4, X-1, Y-4, Rab-3)、(A-4, B-6, C-4,

X-2, Y-3, Rab-2)、(A-4, B-6, C-4, X-2, Y-3, Rab-3)、(A-4, B-6, C-4, X-

15 2, Y-4, Rab-2)、(A-4, B-6, C-4, X-2, Y-4, Rab-3)、(A-4, B-6, C-5, X-1,

Y-3, Rab-2)、(A-4, B-6, C-5, X-1, Y-3, Rab-3)、(A-4, B-6, C-5, X-1,

Y-4, Rab-2)、(A-4, B-6, C-5, X-1, Y-4, Rab-3)、(A-4, B-6, C-5, X-2, Y-

3, Rab-2)、(A-4, B-6, C-5, X-2, Y-3, Rab-3)、(A-4, B-6, C-5, X-2, Y-4,

Rab-2)、(A-4, B-6, C-5, X-2, Y-4, Rab-3)、

20 (A-6, B-4, C-4, X-1, Y-3, Rab-2)、(A-6, B-4, C-4, X-1, Y-3, Rab-3)、(

A-6, B-4, C-4, X-1, Y-4, Rab-2)、(A-6, B-4, C-4, X-1, Y-4, Rab-3)、(A-

6, B-4, C-4, X-2, Y-3, Rab-2)、(A-6, B-4, C-4, X-2, Y-3, Rab-3)、(A-6,

B-4, C-4, X-2, Y-4, Rab-2)、(A-6, B-4, C-4, X-2, Y-4, Rab-3)、(A-6,

B-4, C-5, X-1, Y-3, Rab-2)、(A-6, B-4, C-5, X-1, Y-3, Rab-3)、(A-6, B-

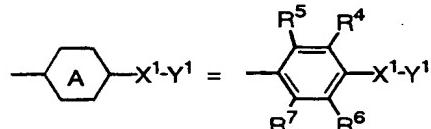
25 4, C-5, X-1, Y-4, Rab-2)、(A-6, B-4, C-5, X-1, Y-4, Rab-3)、(A-6, B-4,

C-5, X-2, Y-3, Rab-2)、(A-6, B-4, C-5, X-2, Y-3, Rab-3)、(A-6, B-4,

C-5, X-2, Y-4, Rab-2)、(A-6, B-4, C-5, X-2, Y-4, Rab-3)、(A-6, B-6, C-4, X-1, Y-3, Rab-2)、(A-6, B-6, C-4, X-1, Y-3, Rab-3)、(A-6, B-6, C-4, X-1, Y-4, Rab-2)、(A-6, B-6, C-4, X-1, Y-4, Rab-3)、(A-6, B-6, C-4, X-2, Y-3, Rab-2)、(A-6, B-6, C-4, X-2, Y-3, Rab-3)、(A-6, B-6, C-4, X-2, Y-4, Rab-2)、(A-6, B-6, C-4, X-2, Y-4, Rab-3)、(A-6, B-6, C-5, X-1, Y-3, Rab-2)、(A-6, B-6, C-5, X-1, Y-3, Rab-3)、(A-6, B-6, C-5, X-1, Y-4, Rab-2)、(A-6, B-6, C-5, X-1, Y-4, Rab-3)、(A-6, B-6, C-5, X-2, Y-3, Rab-2)、(A-6, B-6, C-5, X-2, Y-3, Rab-3)、(A-6, B-6, C-5, X-2, Y-4, Rab-2)、(A-6, B-6, C-5, X-2, Y-4, Rab-3)。

10 より具体的には、WO 98/04508 に記載されている化合物、または以下のようないかが好ましい。(表 1 ~ 表 3 は表 4 以降で用いる A 1, A 2, …, B 1, B 2, …, C 1, C 2, … の各記号の表す部分構造を示す。表中、cHex はシクロヘキシル、cPr はシクロプロピルを表す。)

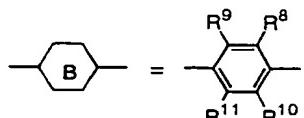
表 1



15

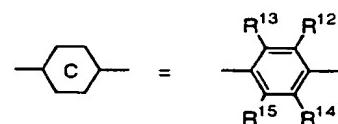
	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	X	Y
A1	H	H	H	H	O	CH ₂ CH=CMe ₂
A2	F	H	H	H	O	CH ₂ CH=CMe ₂
A3	H	F	H	H	O	CH ₂ CH=CMe ₂
A4	H	H	H	H	NH	CH ₂ CH=CMe ₂
A5	F	H	H	H	NH	CH ₂ CH=CMe ₂
A6	H	F	H	H	NH	CH ₂ CH=CMe ₂
A7	H	F	H	H	NH	H
A8	H	F	H	H	NH	cHex
A9	H	F	H	H	NH	CH ₂ C ₆ H ₅
A10	H	Me	H	H	NH	CH ₂ CH=CMe ₂
A11	H	H	H	H	NH	iPr

表 2



	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
B1	H	OMe	OMe	H
B2	OH	OMe	OMe	H
B3	OMs	OMe	OMe	H
B4	H	Me	Me	H
B5	OH	Me	Me	H
B6	OMs	Me	Me	H
B7	Me	Me	Me	Me
B8	Me	Me	OMe	Me
B9	Me	Me	OH	Me
B10	Me	OMe	Me	Me
B11	Me	OH	Me	Me
B12	Me	OMe	OMe	Me
B13	Me	Me	Me	H
B14	H	Me	Me	Me
B15	F	Me	Me	H
B16	H	Me	Me	F
B17	H	Me	OMe	H
B18	H	OMe	Me	H
B19	H	Cl	Cl	H
B20	H	OEt	OEt	H
B21	H	OiPr	OiPr	H
B22	H	OcPr	OcPr	H
B23	Me	COOMe	OMe	Me
B24	Me	COOMe	Me	Me
B25	H	SMe	SMe	H
B26	H	SEt	SEt	H
B27	Me	OMe	COOMe	Me
B28	Me	Cl	Me	Me
B29	H	Me	Me	OMe
B30	Me	Me	COOMe	Me
B31	Me	Me	Cl	Me
B32	Me	Cl	H	Me
B33	Cl	Me	Me	H
B34	Cl	H	H	Me
B35	H	Cl	Me	H
B36	H	H	Me	Me
B37	H	Me	H	Me
B38	Me	H	Me	H
B39	H	H	OMe	OMe
B40	H	OMe	H	OMe
B41	OMe	H	OMe	H
B42	H	OMe	H	Me
B43	Me	H	OMe	H
B44	H	OMe	OMe	OMOM
B45	H	OMe	OMe	OH
B46	H	Me	Me	COOMe

表 3



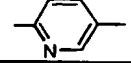
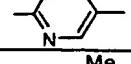
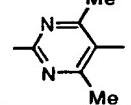
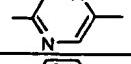
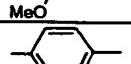
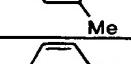
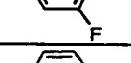
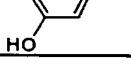
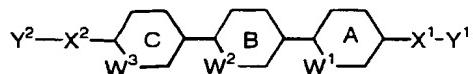
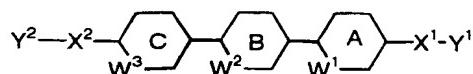
C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	
C7	
C8	
C9	
C10	
C11	
C12	

表 4



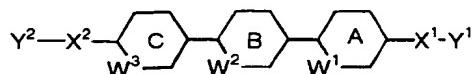
				-X ² .Y ²
I-1	A1	B4	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-2	A2	B4	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-3	A3	B4	C1	OCH ₂ C ₆ H ₅
I-4	A4	B4	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-5	A5	B4	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-6	A6	B4	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-7	A7	B4	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-8	A8	B4	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-9	A9	B4	C1	NHiPr
I-10	A6	B1	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-11	A6	B2	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-12	A6	B3	C1	OCH ₂ CF ₃
I-13	A6	B4	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-14	A6	B5	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-15	A6	B6	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-16	A6	B7	C1	OCH ₂ C ₆ H ₅
I-17	A6	B8	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-18	A6	B9	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-19	A6	B10	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-20	A6	B11	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-21	A6	B12	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-22	A6	B13	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-23	A6	B14	C1	NHiPr
I-24	A6	B15	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-25	A6	B16	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-26	A6	B17	C1	OCH ₂ CF ₃
I-27	A6	B18	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-28	A6	B19	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-29	A6	B20	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-30	A6	B21	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-31	A6	B22	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-32	A6	B23	C1	OCH ₂ C ₆ H ₅
I-33	A6	B24	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂

表 5



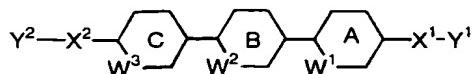
				-X^2-Y^2
I-34	A6	B25	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-35	A6	B26	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-36	A6	B27	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-37	A6	B28	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-38	A6	B29	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-39	A6	B30	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-40	A6	B31	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-41	A6	B32	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-42	A6	B33	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-43	A6	B34	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-44	A6	B35	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-45	A6	B36	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-46	A6	B37	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-47	A6	B38	C1	NHiPr
I-48	A6	B39	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-49	A6	B40	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-50	A6	B41	C1	OCH ₂ CF ₃
I-51	A6	B42	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-52	A6	B43	C1	OCH ₂ C ₆ H ₅
I-53	A6	B44	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-54	A6	B45	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-55	A6	B4	C2	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-56	A6	B4	C3	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-57	A6	B4	C4	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-58	A6	B4	C5	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-59	A6	B4	C6	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-60	A6	B4	C7	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-61	A6	B4	C8	OCH ₂ CF ₃
I-62	A6	B4	C9	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-63	A2	B4	C3	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-64	A2	B4	C6	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-65	A4	B4	C3	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-66	A4	B4	C6	NHiPr
I-67	A5	B4	C3	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-68	A5	B4	C6	NHCH ₂ CH=CMe ₂

表 6



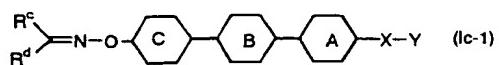
				-X2-Y2
I-69	A2	B7	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-70	A2	B7	C3	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-71	A2	B7	C6	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-72	A4	B7	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-73	A4	B7	C3	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-74	A4	B7	C6	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-75	A5	B7	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-76	A5	B7	C3	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-77	A5	B7	C6	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-78	A2	B8	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-79	A2	B8	C3	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-80	A2	B8	C6	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-81	A4	B8	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-82	A4	B8	C3	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-83	A4	B8	C6	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-84	A5	B8	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-85	A5	B8	C3	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-86	A5	B8	C6	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-87	A2	B10	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-88	A2	B10	C3	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-89	A2	B10	C6	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-90	A4	B10	C1	OCH ₂ CF ₃
I-91	A4	B10	C3	OCH ₂ CF ₃
I-92	A4	B10	C6	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-93	A5	B10	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-94	A5	B10	C3	NHiPr
I-95	A5	B10	C6	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-96	A2	B12	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-97	A2	B12	C3	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-98	A2	B12	C6	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-99	A4	B12	C1	OCH ₂ C ₆ H ₅
I-100	A4	B12	C3	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-101	A4	B12	C6	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-102	A5	B12	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-103	A5	B12	C3	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-104	A5	B12	C6	NHCH ₂ CH=CMe ₂

表 7



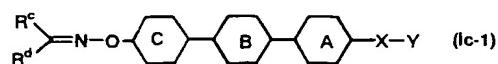
				$-\text{X}^2-\text{Y}^2$
I-105	A2	B13	C1	OCH ₂ CF ₃
I-106	A2	B13	C3	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-107	A2	B13	C6	OCH ₂ C ₆ H ₅
I-108	A4	B13	C1	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-109	A4	B13	C3	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-110	A4	B13	C6	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-111	A5	B13	C1	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-112	A5	B13	C3	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-113	A5	B13	C6	NHiPr
I-114	A10	B4	C10	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-115	A10	B7	C10	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-116	A10	B8	C10	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-117	A10	B10	C10	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-118	A10	B12	C10	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-119	A10	B13	C10	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-120	A11	B4	C6	NHiPr
I-121	A11	B7	C6	NHiPr
I-122	A11	B8	C6	NHiPr
I-123	A11	B10	C6	NHiPr
I-124	A11	B12	C6	NHiPr
I-125	A11	B13	C6	NHiPr
I-126	A6	B4	C11	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-127	A6	B7	C11	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-128	A6	B8	C11	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-129	A6	B10	C11	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-130	A6	B12	C11	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-131	A6	B13	C11	NHCH ₂ CH=CMe ₂
I-132	A10	B4	C2	OCH ₂ CH=CMe ₂
I-133	A4	B8	C12	OCH ₂ CHMe ₂

表 8



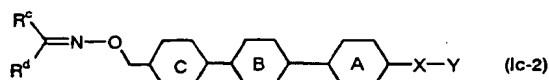
				R ^c	R ^d
I-134	A6	B4	C1	Me	Me
I-135	A6	B4	C1	Et	Me
I-136	A6	B4	C1	Et	Et
I-137	A6	B4	C1	Et	H
I-138	A6	B4	C1	i-Pr	H
I-139	A6	B4	C1	CH=CMe ₂	H
I-140	A6	B4	C1	Me	OEt
I-141	A6	B4	C1	-(CH ₂) ₄ -	
I-142	A6	B4	C1	-(CH ₂) ₅ -	
I-143	A6	B4	C1	Ph	Me
I-144	A6	B4	C1	Ph	H
I-145	A6	B4	C1	2-thienyl	H
I-146	A6	B4	C1	2-thienyl	Me
I-147	A6	B4	C2	Me	Me
I-148	A6	B4	C3	Me	Me
I-149	A6	B4	C4	Me	Me
I-150	A6	B4	C5	Me	Me
I-151	A6	B4	C6	Me	Me
I-152	A6	B4	C7	Me	Me
I-153	A6	B4	C8	Me	Me
I-154	A6	B4	C9	Me	Me
I-155	A6	B7	C1	Me	Me
I-156	A6	B8	C1	Et	H
I-157	A6	B9	C1	i-Pr	H
I-158	A6	B10	C1	Me	OEt
I-159	A6	B11	C1	-(CH ₂) ₄ -	
I-160	A6	B12	C1	-(CH ₂) ₅ -	
I-161	A6	B14	C1	Ph	Me
I-162	A6	B30	C1	CH=CMe ₂	H
I-163	A6	B45	C1	2-thienyl	H
I-164	A6	B46	C1	2-furyl	Me

表 9



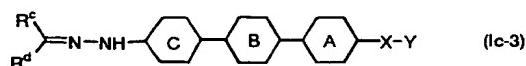
				R ^c	R ^d
I-165	A1	B4	C1	-(CH ₂) ₅ -	
I-166	A2	B4	C1	Ph	Me
I-167	A3	B4	C1	Et	H
I-168	A4	B4	C1	CH=CMe ₂	H
I-169	A5	B4	C1	-(CH ₂) ₄ -	
I-170	A7	B4	C1	Me	Me
I-171	A8	B4	C1	Me	Me
I-172	A9	B4	C1	2-thienyl	H
I-173	A9	B4	C1	Me	Me
I-174	A4	B7	C1	Me	Me
I-175	A4	B7	C1	Ph	Me
I-176	A4	B7	C1	Me	OEt
I-177	A4	B7	C7	iPr	H
I-178	A4	B7	C7	Et	Et
I-179	A4	B7	C7	Me	Me
I-180	A4	B7	C9	Me	Me
I-181	A4	B4	C1	i-Pr	H
I-182	A4	B8	C1	Me	Me
I-183	A4	B12	C1	Me	Me
I-184	A4	B30	C1	Me	Me
I-185	A4	B44	C1	Me	Me
I-186	A4	B45	C1	Me	Me
I-187	A4	B30	C7	Me	Me
I-188	A2	B7	C1	Me	Me

表 1 0



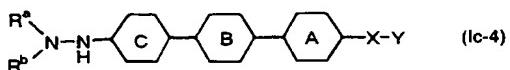
				R ^c	R ^d
I-189	A4	B7	C6	Me	Me
I-190	A4	B8	C6	Me	Me
I-191	A4	B9	C6	Me	Me
I-192	A4	B11	C6	Me	Me
I-193	A4	B45	C6	Me	Me
I-194	A4	B46	C6	2-thienyl	H
I-195	A4	B4	C1	Me	Me
I-196	A6	B4	C1	Me	Me
I-197	A6	B4	C1	i-Pr	H
I-198	A6	B4	C1	Me	OEt
I-199	A6	B4	C1	-(CH ₂) ₄ -	
I-200	A6	B4	C1	Ph	Me
I-201	A6	B4	C1	2-thienyl	Me
I-202	A6	B4	C2	Me	Me
I-203	A6	B4	C3	i-Pr	H
I-204	A6	B4	C4	Et	OMe
I-205	A6	B4	C5	Et	Me
I-206	A6	B4	C6	Ph	Me
I-207	A6	B4	C7	-(CH ₂) ₅ -	
I-208	A6	B4	C8	CH=CMe ₂	H
I-209	A6	B4	C9	2-furyl	H
I-210	A6	B7	C1	Me	Me
I-211	A6	B8	C1	Et	H
I-212	A6	B9	C1	i-Pr	H
I-213	A6	B10	C1	Me	OEt
I-214	A6	B11	C1	-(CH ₂) ₄ -	
I-215	A6	B12	C1	-(CH ₂) ₅ -	
I-216	A6	B14	C1	Ph	Me
I-217	A6	B30	C1	Ph	H
I-218	A6	B45	C1	2-thienyl	H
I-219	A6	B46	C1	2-furyl	Me
I-220	A1	B4	C1	-(CH ₂) ₅ -	
I-221	A2	B4	C1	Ph	Me
I-222	A3	B4	C1	Et	H
I-223	A4	B4	C1	i-Pr	H
I-224	A5	B4	C1	-(CH ₂) ₄ -	
I-225	A7	B4	C1	Me	Me
I-226	A8	B4	C1	CH=CMe ₂	H
I-227	A9	B4	C1	2-thienyl	H

表 1 1



				R ^c	R ^d
I-228	A6	B4	C1	Et	Me
I-229	A6	B4	C1	Et	Et
I-230	A6	B4	C1	Et	H
I-231	A6	B4	C1	Pr	H
I-232	A6	B4	C1	Me	OEt
I-233	A6	B4	C1	-(CH ₂) ₄ -	
I-234	A6	B4	C1	-(CH ₂) ₅ -	
I-235	A6	B4	C1	Me	Me
I-236	A6	B4	C1	Ph	Me
I-237	A6	B4	C1	Ph	H
I-238	A6	B4	C1	2-furyl	H
I-239	A6	B4	C1	i-Pr	H
I-240	A6	B4	C1	CH=CMe ₂	H
I-241	A6	B4	C1	2-thienyl	Me
I-242	A6	B4	C2	Me	Me
I-243	A6	B4	C3	Et	Me
I-244	A6	B4	C4	Pr	H
I-245	A6	B4	C5	Me	OEt
I-246	A6	B4	C6	Ph	Me
I-247	A6	B4	C7	Ph	H
I-248	A6	B4	C8	2-thienyl	Me
I-249	A6	B4	C9	-(CH ₂) ₄ -	
I-250	A6	B7	C1	Me	Me
I-251	A6	B8	C1	Et	H
I-252	A6	B9	C1	i-Pr	H
I-253	A6	B10	C1	Me	OEt
I-254	A6	B11	C1	CH=CMe ₂	H
I-255	A6	B12	C1	-(CH ₂) ₅ -	
I-256	A6	B14	C1	Ph	Me
I-257	A6	B30	C1	Ph	H
I-258	A6	B45	C1	2-thienyl	H
I-259	A6	B46	C1	2-furyl	Me
I-260	A1	B4	C1	-(CH ₂) ₅ -	
I-261	A2	B4	C1	Ph	Me
I-262	A3	B4	C1	Et	H
I-263	A4	B4	C1	i-Pr	H
I-264	A5	B4	C1	-(CH ₂) ₄ -	
I-265	A7	B4	C1	Me	H
I-266	A8	B4	C1	CH=CMe ₂	H
I-267	A9	B4	C1	2-thienyl	Me

表 1 2



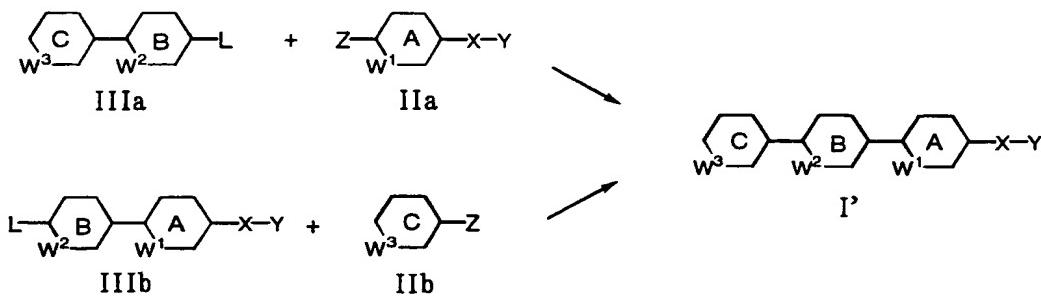
				R ^a	R ^b
I-268	A6	B4	C1	Et	H
I-269	A6	B4	C1	Pr	H
I-270	A6	B4	C1	i-Pr	H
I-271	A6	B4	C1	i-Bu	H
I-272	A6	B4	C1	Et	Me
I-273	A6	B4	C1	Et	Et
I-274	A6	B4	C1	-(CH ₂) ₄ -	
I-275	A6	B4	C1	H	H
I-276	A6	B4	C1	-CH ₂ CH(Me)(CH ₂) ₃ -	
I-277	A6	B4	C1	Ph	Me
I-278	A6	B4	C1	COMe	H
I-279	A6	B4	C1	2-thienyl	H
I-280	A6	B4	C1	CH ₂ CH=CMe ₂	H
I-281	A6	B4	C1	Me	Me
I-282	A6	B4	C1	2-thienyl	Me
I-283	A6	B4	C1	COOtBu	H
I-284	A6	B4	C2	Me	Me
I-285	A6	B4	C3	i-Bu	Me
I-286	A6	B4	C4	Pr	H
I-287	A6	B4	C5	-(CH ₂) ₄ -	
I-288	A6	B4	C6	Ph	Me
I-289	A6	B4	C7	Ph	H
I-290	A6	B4	C8	CH ₂ CH=CMe ₂	H
I-291	A6	B4	C9	COOEt	H
I-292	A6	B7	C1	Me	Me
I-293	A6	B8	C1	Et	H
I-294	A6	B9	C1	i-Pr	H
I-295	A6	B10	C1	COMe	H
I-296	A6	B11	C1	-(CH ₂) ₂ CH(OMe)CH ₂ -	
I-297	A6	B12	C1	-(CH ₂) ₅ -	
I-298	A6	B14	C1	Ph	Me
I-299	A6	B30	C1	H	H
I-300	A6	B45	C1	COOEt	H
I-301	A6	B46	C1	2-furyl	Me
I-302	A1	B4	C1	-(CH ₂) ₂ CH(NH ₂)(CH ₂) ₂ -	
I-303	A2	B4	C1	Ph	Me
I-304	A3	B4	C1	COOtBu	H
I-305	A4	B4	C1	i-Bu	H
I-306	A5	B4	C1	-(CH ₂) ₄ -	
I-307	A7	B4	C1	COiPr	H
I-308	A8	B4	C1	Me	Me
I-309	A9	B4	C1	CH ₂ CH=CMe ₂	H

以下に化合物（I）の製造方法を説明する。

[化合物（I'）の製造方法]

以下の式（I'）で示される化合物（以下、化合物（I'）とする）は、式
5 (IIa) で示される化合物（以下、化合物（IIa）とする）と式 (IIIa)
a) で示される二環式化合物（以下、化合物（IIIa）とする）、または式
（IIb）で示される化合物（以下、化合物（IIb）とする）と式 (IIIb)
b) で示される二環式化合物（以下、化合物（IIIb）とする）を反応させ
ることにより製造し得る。

10



(式中、LおよびZは一方がジヒドロキシボリル、ジ低級アルキルボリルまたはジ低級アルコキシボリルであり、他方はハロゲンまたは $-OSO_2(C_qF_{2q+1})$ （qは0～4の整数）であり、その他の記号は上記と同義である)

15 化合物（IIa）および化合物（IIIa）または化合物（IIb）および
化合物（IIIb）を適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、N, N-ジメ
チルホルムアミド、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エ
タノールまたはメタノール等）と水との混合系または無水系でパラジウム触媒
（例えばPd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂、PdCl₂、Pd
20 (OAc)₂またはPdCl₂(CH₃CN)₂等、好ましくはPd(PPh₃)₄）の存在下、塩基性条件（塩基としては例えばK₃PO₄、NaHCO₃、NaOEt、Na₂CO₃、Et₃N、Ba(OH)₂、Cs₂CO₃、

CsF、NaOHまたはAg₂CO₃等)で室温~加熱下、数十分~数十時間反応させて化合物(I')を得る。

互いに反応させる化合物における置換基LおよびZの一方は、鈴木反応(Chemical Communication 1979, 866、有機合成5 化学協会誌、1993年、第51巻、第11号、第91頁~第100頁)に適用可能なボリル基であればいずれでもよく、好ましくはジヒドロキシボリルである。また、他方は鈴木反応に適用可能な脱離基であればいずれでもよく、例えばハロゲンまたは-O-SO₂(C_qF_{2q+1}) (ここでqは0~4の整数)等を用いることができる。特にハロゲンまたはトリフルオロメタンスルホニ10 ルオキシ(以下OTfとする)等が好ましく、最も好ましくは臭素、ヨウ素またはOTfである。

化合物(IIa)、(IIIA)、(IIB)および(IIIB)のA環、B環およびC環のその他の置換基および-X-Yは、鈴木反応に悪影響を与えない基、例えばハロゲンおよび-O-SO₂(C_qF_{2q+1}) (ここでqは015 ~4の整数)以外の基であればいずれでもよい。

例えば、Yは置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5員または20 6員のヘテロ環式基でよく、さらにXが-CH₂-である場合にはYは置換基を有していてもよい低級アルコキシであってもよい。また、Xが-O-または-NR¹-であるときYは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換基を有し25 ていてもよいアリールスルホニルであってもよい。

A環、B環およびC環のいずれかの置換基がハロゲンであっても、置換基L

の置換基Zとの反応性がそれよりも高ければ本反応は支障なく進めることが可能である。

また、A環、B環およびC環のいずれかの置換基または-X-Yがヒドロキシであっても上記反応は可能であるが、その場合には好ましくは通常用いられるヒドロキシ保護基（例えばメトキシメチル、ベンジル、t-ブチルジメチルシリル、メタンスルホニルまたはp-トルエンスルホニル等）で保護した後、上記反応に付し、その後で通常の脱保護反応を行う。

化合物(I')を合成する方法としては上述の鈴木反応を利用するのが最も効率がよく簡便で好ましいが、上記スキーム中のボリル基の代わりにケイ素、
10 亜鉛、スズ等を用いて反応させることも可能である。

例えば、LおよびZの一方が-SiR^e(3-r)(Hal)_r（ここでR^eは各々異なっていてもよい低級アルキル、Halはハロゲン、rは1～3の整数である）であり、他方がハロゲンまたは-OSO₂(C_qF_{2q+1})（ここでqは0～4の整数）である場合、一般に用いられるパラジウム触媒を用
15 いてカップリング反応を行う(Synlett, (1991) 845-853, J. Org. Chem., 1996, 61, 7232-7233)。好ましいパラジウム触媒の例としては(i-Pr₃P)₂PdCl₂、[(dcppe)₂PdCl₂] (dcppe = 1, 2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン)、(η³-C₃H₅PdCl)₂等が挙げられる。

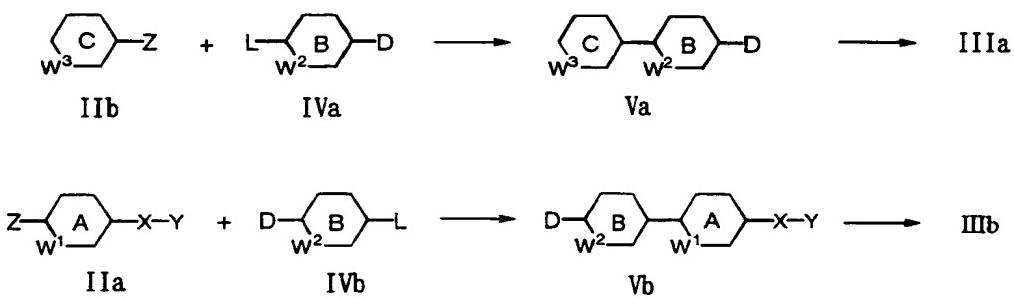
20 また、LおよびZの一方が-SnR^f₃（ここでR^fは各々異なっていてもよい低級アルキル）であり、他方がハロゲン、アセチルオキシまたは-OSO₂(C_qF_{2q+1})（ここでqは0～4の整数）であっても、一般に用いられるパラジウム触媒（好ましくはPd(PPh₃)₄等）を用いて目的化合物
25 が得られる(Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 25 (1986) 508-524)。

LおよびZの一方が-Zn(Hal)（ここでHalはハロゲン）であり、

他方がハロゲンである化合物を反応させても目的化合物が合成できる (Acc. Chem. Res. 1982, 15, 340-348)。パラジウム触媒は一般に用いられるものであれば何でも用いることができるが、好ましい例としては Pd (PPh₃)₄、PdCl₂ (dpbf) (dpbf = 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、PdCl₂ (PPh₃)₂、PdCl₂ (P(o-Tolyl)₃)₂、Pd(OAc)₂ 等が挙げられる。

これらの反応はいずれも適当な溶媒中 (例えば N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等)、室温～加熱下、数十分～数十時間反応させればよい。

上記反応式中の化合物 (IIIAa) および (IIIBa) は公知の化合物を用いてもよく、公知の方法または以下のような方法により合成される下記式 (Va) で示される化合物 (以下、化合物 (Va) とする) または下記式 (Vb) で示される化合物 (以下、化合物 (Vb) とする) から誘導されるものを用いてよい。



15

(式中、D は L および Z の鈴木反応に悪影響を与えない基であり、さらに式 (IVa) または式 (IVb) で示される化合物が左右対称化合物である場合には L と同一の基であってもよい。その他の記号は前記と同義である)

まず、前記の工程と同様にして化合物 (IIIB) および化合物 (IVa) または化合物 (IIIA) および化合物 (IVb) を反応させ、化合物 (Va) または (Vb) を得る。化合物 (IVa) または (IVb) が左右対称化合物でない場合、D は、具体的には L および Z との鈴木反応に悪影響を与えず、さら

に L に簡便に誘導が可能な基が好ましい。例えばヒドロキシ、水素、ホルミルまたはニトロ等である。L または Z においては、上述の通りポリル基の代わりにケイ素、亜鉛またはスズ等を用いて反応させることも可能である。

次に、D を鈴木反応に適用可能な置換基 L に変換する。

- 5 例えば、D がヒドロキシである場合は、適当な溶媒（例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼンまたはトルエン等）中、塩基（例えば水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンまたは炭酸カリウム等）の存在下、トリフルオロメタンスルホニル化剤（例えば無水トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホニルクロリドまたは N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド等）と -20 °C～加熱下で数分～数十時間反応させて L が OTf である目的化合物が得られる。
- 10 また、D が水素である場合は、適当な溶媒（例えば酢酸、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、N, N-ジメチルホルムアミドまたは水等）中、ハロゲン化剤（例えば塩素、臭素、ヨウ素または N-ブロモコハク酸イミド等）と -20 °C～加熱下で数分～数十時間反応させて L がハロゲンである目的化合物が得られる。
- 15 D がホルミルである場合には、これを常法によりバイヤービリガー (B a e y e r - V i l l i g e r) 酸化してホルミルオキシとし、さらに加水分解してヒドロキシとする。以下、上述と同様の方法により L が OTf である化合物を得ることができる。

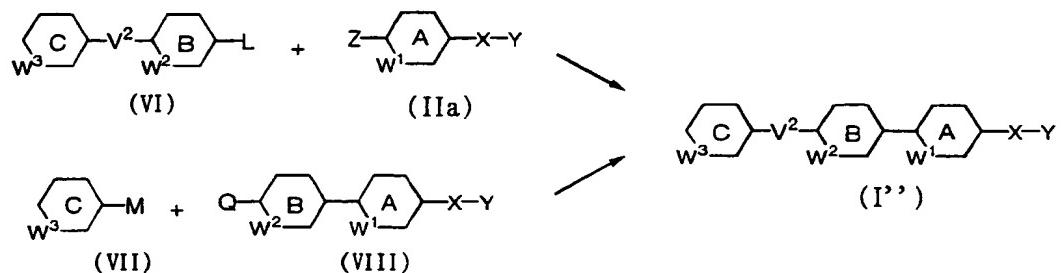
D がニトロである場合には、これを還元してアミノとし、サンドマイヤー (Sandmeyer) 反応により L がハロゲンである化合物を得ればよい。

[化合物 (I'') の製造方法]

- 25 以下の式 (I'') で示される化合物（以下、化合物 (I'') とする）は、式 (VI) で示される化合物（以下、化合物 (VI) とする）と式 (IIa) で

示される化合物（以下、化合物（IIa）とする）との鈴木反応、あるいは式（VII）で示される化合物（以下、化合物（VII）とする）と式（VII-I）で示される化合物（以下、化合物（VII-I）とする）との縮合により製造することができる。

5



(式中、M および Q はいずれか一方がヒドロキシまたはアミノであり、かつ他方がハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、低級アルキルスルホニルもしくはアリールスルホニルまたはこれらを置換基として有するモノリであるか、いずれか、有するてあるときは M₁ (H₁ = 1)

10 として有するメチルであるか、いずれか一方がリチウムまたはMg (H a l) (ここでH a l はハロゲン) であり、かつ他方がカルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはホルミルであるか、いずれか一方がホルミルであり、かつ他方がハロゲン化メチルであるか、いずれか一方がエチニルであり、かつ他方がハロゲンである。その他の記号は前記と同義である)

15 化合物(VI)および化合物(IId)の反応における諸条件は化合物(I')の製造方法の場合と同様である。

化合物(VIII)および化合物(IX)の反応において、目的化合物のV²が、-O-、-NH-、-OCH₂-、-CH₂O-または-NHCH₂-である場合、置換基MおよびQのいずれか一方はヒドロキシまたはアミノであり、他方はハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、低級アルキルスルホニルもしくはアリールスルホニル等の脱離基また

はこれらの脱離基を置換基として有するメチルである。これら 2 つの化合物を適當な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノールまたはエタノール等）中、塩基（例えば水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等）存在下、さらに必要であれば銅触媒（銅粉末、CuCl または CuO 等）等を加え、0 °C～加熱下で数分～数十時間反応させれば目的化合物が得られる。

化合物 (VII) および化合物 (VIII) の反応において、目的化合物の V² が -CO- または -CH(OH)- である場合、置換基 M および Q のいずれか一方はリチウムまたは Mg(Hal)（ここで Hal はハロゲン）等の有機金属であり、他方はカルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはホルミルである。これら 2 つの化合物を適當な溶媒（例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンまたはジオキサン等）中、-78 °C～加熱下で数分～数時間反応させれば目的化合物が得られる。

目的化合物の V² が -CH(ORG)-（R は低級アルキル）である場合は、まず V² が -CH(OH)- である化合物を得た後、それをアルキル化すればよい。

また目的化合物の V² が -CO- である化合物は、V² が -CH(OH)- である化合物を無水クロム酸またはジョーンズ試薬等の酸化剤を用い、酸化剤に応じて t-ブチルアルコール、アセトン等の溶媒中、0 °C～加熱下で数時間反応させて得ることもできる。さらに目的化合物の V² が -CH(OH)- である化合物は、V² が -CO- である化合物を適當な溶媒（例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、メタノール、エタノール等）中、水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化リチウムアルミニウム等で還元することにより製造することも可能である。

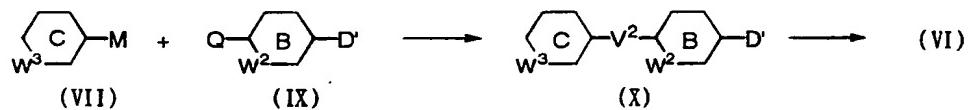
目的化合物の V² が -CH=CH- である場合には、置換基 M および Q のい

すれか一方はホルミルであり、他方はハロゲン化メチル（ハロゲンとしては例えれば塩素、臭素またはヨウ素）である。この場合にはウイッティッヒ（Wittig）反応（オーガニック・リアクション（Organic Reaction）、1965年、第14巻、270頁）により目的化合物が得られる。

5 目的化合物の V^2 が $-CH \equiv CH-$ である場合には、置換基 M および Q のいずれか一方はエチニルであり、他方はハロゲン（好ましくは臭素またはヨウ素）であり、一般に用いられるパラジウム触媒を用いてカップリング反応（例えばシンセシス（Synthesis）（1980）627、テトラヘドロン（Tetrahedron），1982，38，631）を行なうことにより合
10 成できる。

化合物（V I）、（I I a）、（V I I）および（V I I I）の A 環、B 環および C 環のその他の置換基および $-X-Y$ は、L および Z の鈴木反応または M および Q の縮合反応に悪影響を与えない基であればいずれでもよい。ただし、
15 例えば化合物（V I）および（I I a）の反応においていずれかの置換基がハロゲンであっても、置換基 L と置換基 Z の反応性がそれよりも高ければ本反応は支障なく進めることができる。いずれかの置換基がヒドロキシであっても上記反応は可能であるが、その場合には好ましくは予め保護しておき、上記反応に付した後に通常の脱保護反応を行う。

上記反応式中の化合物（V I）は公知の化合物を用いてもよく、また公知の方法または以下のような方法により合成される式（X）で示される化合物（以下、化合物（X）とする）を用いて合成されるものを用いててもよい。
20

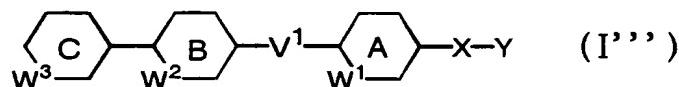


（式中、D' は M および Q の縮合反応に悪影響を与えない基であり、さらに式（I X）で示される化合物が左右対称化合物である場合には Q と同一の基であ
25 ってもよい。その他の記号は前記と同義である）

化合物 (IX) が左右対称化合物でない場合、D' は、具体的には M および Q の縮合反応に悪影響を与える、さらに L に簡便に誘導が可能な基が好ましい。例えば、水素、ホルミルまたは保護されたヒドロキシまたはニトロ等である。ヒドロキシの保護基としてはベンジル、t-ブチルジメチルシリル、メトキシメチル等が挙げられる。D' を L に変換する方法は上記 D を L に変換する場合と同様である。その他諸条件は化合物 (VII) および化合物 (VIII) を反応させる場合と同様である。

上記反応式中の化合物 (VIII) は公知の化合物を用いてもよく、また公知の方法または上記化合物 (Vb) から常法により誘導されるものを用いてもよい。

式 (I''') :



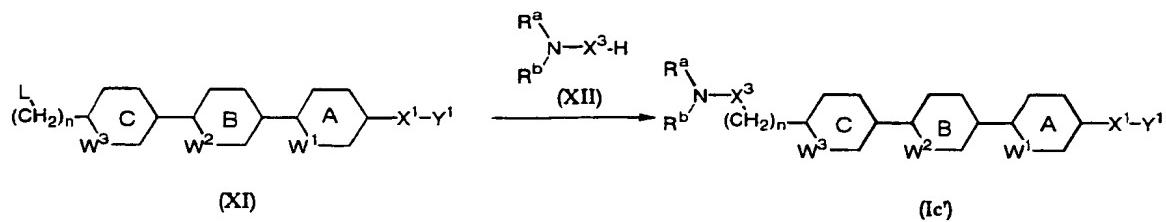
(式中、各記号は前記と同義)

で示される化合物についても化合物 (I'') と同様にして合成できる。

化合物 (Ic) については、例えば下記のような方法でも目的化合物を得ることができる。

[A 法]

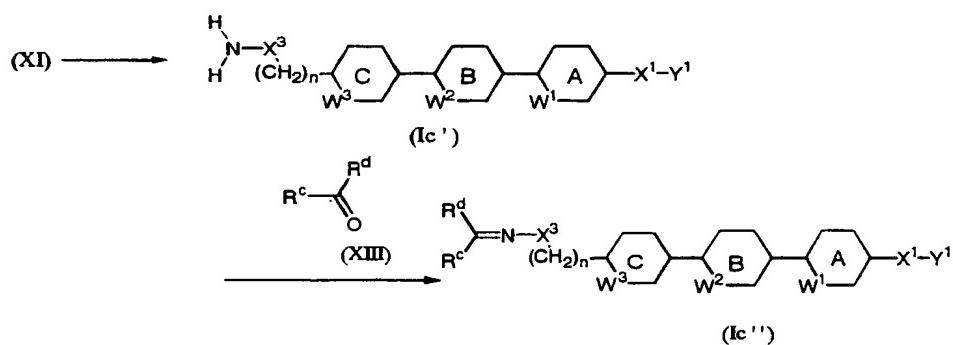
例えば、R^a および R^b が各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアシルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルであるか、一緒にになって -(CR^eR^f)_r- を形成する下記式 (Ic') で示される化合物（以下、化合物 (Ic') とする）を得る場合には、式 (XI) で示される化合物（以下、化合物 (XI) とする）と式 (XII) で示される化合物（以下、化合物 (XII) とする）より製造することができる。



(式中、置換基Jはハロゲン、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、
低級アルキルスルホニルオキシまたはアリールスルホニルオキシ等の脱離基
であり、その他の各記号は前記と同義)

5 化合物(XI)および(XII)を適當な溶媒(例えばベンゼン、トルエン、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノールまたはエタノール等)中、必要であれば塩基(例えば水素化ナトリウム、カリウムチーブトキシド、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等)存在下、0°C~加熱下で数分~数十時間反応させることにより目的化合物(Ic')が得られる。

R^a および R^b が一緒になって R^c R^d C= を形成する化合物 (I c'') を得る場合には、前記と同様に R^c R^d C=N-X³H と化合物 (X I) より製造するか、化合物 (X I) から得られる R^a および R^b が水素である化合物 (I c') と式 (X I I I) で示される化合物 (以下、化合物 (X I I I) とする) により製造することができる。

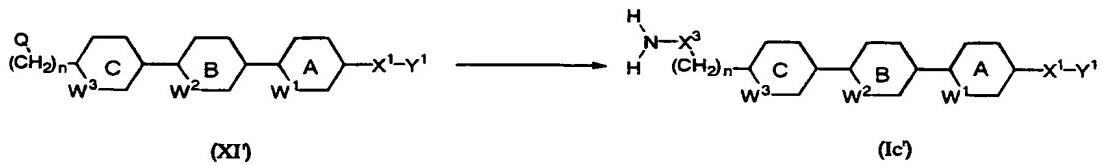


(式中、各記号は前記と同義)

まず、化合物(XI)を適當な溶媒(例えばトルエン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノールまたはエタノール等)中、あるいは無溶媒でヒドラジンと反応させ化合物(Ic'、X³=NH)を得るか、ジャーナルオブケミカルソサイエティ、1952年2月に記載のN-ヒドロキシフタルイミドを用いる方法、あるいはジャーナルオブケミカルソサイエティ、1927年8月に記載のベンゾヒドロキサム酸を用いる方法等により化合物(Ic'、X³=O)を得る。得られた化合物をケトンあるいはアルデヒド等のカルボニル化合物(XIII)と、必要であれば酸触媒(塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、低級アルカンスルホン酸またはアリールスルホン酸等)の存在下脱水縮合すると目的化合物(Ic''')が得られる。

さらに化合物 (I c'') の R^c あるいは R^d のいずれか一方が低級アルコキシである場合には、適当な溶媒（例えばトルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはジクロロメタン等）中、酸（塩酸、酢酸または過塩素酸等）存在下、カルボニル化合物 ($R^c C(=O) R^d$) と反応させ、別の R^c および R^d を有する目的化合物に変換する事ができる。

尚、R^a および R^b が水素である化合物 (I c') は、式 (XI') で示される化合物（以下、化合物 (XI') とする）から合成することも可能である。



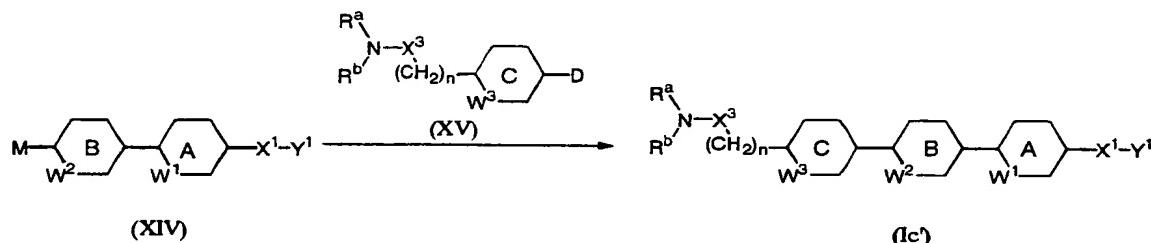
20 (式中、QはN H₂であるか、鈴木反応に悪影響を与える、さらに一般的な方法により置換基Lに変換可能な基であり、その他の各記号は前記と同義)

例えば、化合物(X I')、Q=OH)を適当な塩基(例えば水素化ナトリウム、カリウム t-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)を用いてアルコキシドまたはフェノキシドとし、クロラミンまたは

O-アリールスルホニルヒドロキシルアミン(ジャーナル オブ オーガニックケミストリー、1973(38)1239-1241等に記載)と反応させると、化合物(XI'、Q=NH₂)をクロラミンあるいはヒドロキシルアミン-O-スルホン酸(ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー、1949(14)813に記載)と反応させればよい。

[B 法]

また化合物(Ic')は、式(XIV)で示される化合物(以下、化合物(XIV)とする)と式(XV)で示される化合物(以下、化合物(XV)とする)を反応させることにより製造することもできる。



(式中、M および D は一方がジヒドロキシポリル、ジ低級アルキルポリルまたはジ低級アルコキシポリルであり、他方はハロゲンまたは $-OSO_2(C_qF_{2q+1})$ (q は 0 ~ 4 の整数) であり、その他の各記号は前記と同義である)

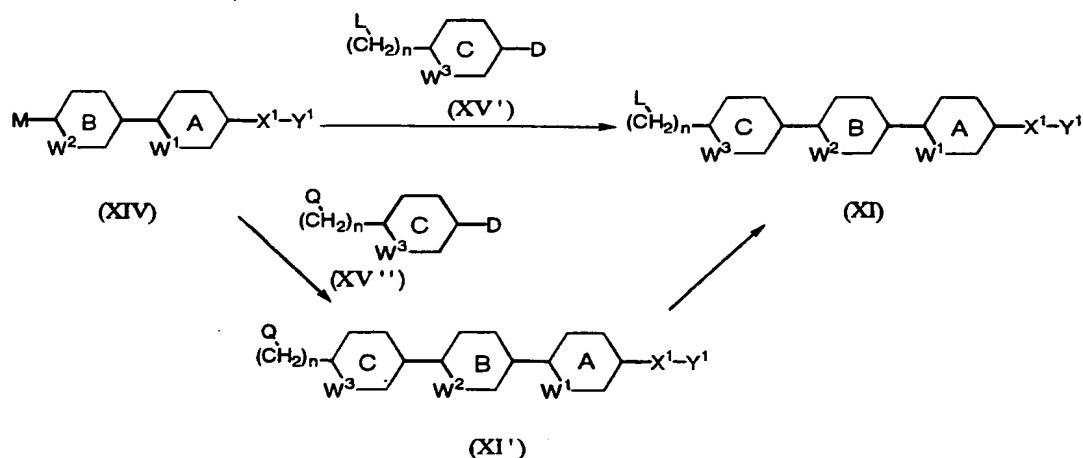
15 化合物(XIV)および化合物(XV)を適当な溶媒(例えばベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノールまたはメタノール等)と水との混合系または無水系でパラジウム触媒(例えばPd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂、PdCl₂、Pd(OAc)₂またはPdCl₂(CH₃CN)₂等、好ましくはPd(PPh₃)₄)の存在下、塩基性条件(塩基としては例えばK₃PO₄、NaHCO₃、NaOEt、Na₂CO₃、Et₃N、Ba(OH)₂、Cs₂CO₃、CsF、NaOHまたはAg₂CO₃等)で室温～加熱下、数十分～数十時間反応させれば化合物(Ic')が得られる。

化合物(XV)は公知化合物を用いてもよく、上記化合物(Ic')および(Ic'')と同様の方法により得られる化合物を用いてもよい。

置換基Mおよび置換基Dの一方は、鈴木反応に適用可能なボリル基であればいずれでもよく、好ましくはジヒドロキシボリルである。また、他方は鈴木反応に適用可能な脱離基であればいずれでもよく、例えばハロゲンまたは $-OSO_2(C_qF_{2q+1})$ (ここでqは0~4の整数)等を用いることができる。特にハロゲンまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシ(以下OTfとする)等が好ましく、最も好ましくは臭素、ヨウ素またはOTfである。

化合物(XIV)および(XV)のA環、B環およびC環のその他の置換基および $-X^1-Y^1$ は、鈴木反応に悪影響を与えない基、例えばハロゲンおよび $-OSO_2(C_qF_{2q+1})$ (ここでqは0~4の整数)以外の基であればいずれでもよく、A環、B環およびC環のいずれかの置換基がハロゲンであっても、置換基Mの置換基Dとの反応性がそれよりも高ければ本反応は支障なく進めることができる。

上記反応式中の化合物(XI)および(XI')は、公知の化合物を用いてもよく、公知の方法または以下のようないくつかの方法により合成することも可能である。



(式中、置換基QはNH₂であるか、鈴木反応に悪影響を与えず、さらに一般的な方法により置換基Lに変換可能な基であり、その他の各記号は前記と同義

である)

公知化合物またはWO 98/04508記載の方法で得た化合物(XIV)と公知化合物または公知化合物から常法により得られる(XV')を用い、前記の工程と同様にして鈴木反応より化合物(XI)を得る。置換基Lが鈴木反応に悪影響を与える場合は、化合物(XV'')を用いてまず化合物(XI'')を得、次に置換基Qを置換基Lに変換すればよい。

例えば、置換基Qがヒドロキシである場合は、通常の条件によりハロゲンに変換が可能であり、また、適当なスルホニル化剤（例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドまたは無水トリフルオロメタンスルホン酸等）を用いて目的化合物を得ることも出来る。置換基Qが予めベンジル、t-アブチルジメチルシリルまたはメトキシメチル等の適当な保護基で保護されたヒドロキシである場合も、常法によりヒドロキシへ脱保護した後、上述の方法で目的化合物が得られる。

また、置換基Qが低級アルキルチオまたは置換されていてもよいアリールチオである場合は、適当な酸化剤（例えば過酸化水素、過酢酸、m-クロロ過安息香酸、オキソノーパラ硫酸化合物等）を用いて、それぞれ対応するスルホン体に変換すればよい。

上記反応で用いる化合物(XIV)は、公知の化合物を用いればよく、鈴木反応により公知化合物から製造してもよい。

化合物(I)を合成する方法としては上述の鈴木反応を利用するのが最も効率がよく簡便で好ましいが、WO 98/04508記載の通り、上記スキーム中のボリル基の代わりにケイ素、亜鉛、スズ等を用いて反応させることも可能である。

上記反応を実施する際に支障となる置換基を有する化合物については、その基をあらかじめ適当な保護基で保護しておき、適当な段階で通常の方法により脱離させればよい。例えばヒドロキシが反応の支障となる場合には、メトキシ

メチル、メタンスルホニル、ベンジル、トリフルオロメタンスルホニル、*t*-ブチルジメチルシリル等で保護しておき、適当な段階で脱離させればよい。

例えばメタンスルホニルでヒドロキシを保護する場合、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等の溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存

5 在下で塩化メタンスルホニルを氷冷下～室温で数時間反応させればよい。脱保
護反応に付す場合にはジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド

、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等の溶媒中、1～4 N
の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、それらの水溶液、ナトリウムメトキシ
ドまたはエチルマグネシウムプロミド等を加え、室温～加热下で数十分～数時

10 間反応させればよい。

メトキシメチルをヒドロキシの保護基とする場合には、テトラヒドロフラン
、ジオキサン、ジメトキシエタン等の溶媒中で水素化ナトリウム、ジイソブロ
ピルエチルアミン等の存在下でクロロメチルメチルエーテルと反応させ
れば保護されたヒドロキシを得ることができる。脱保護する場合にはメタノー

15 ル、テトラヒドロフラン、酢酸等の溶媒中で塩酸、硫酸等を用いて通常の脱保
護反応を行えばよい。

t-ブチルジメチルシリルを保護基とする場合には、N,N-ジメチルホル
ムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中

、イミダゾール、トリエチルアミン、2,6-二チジン等の存在下で*t*-ブチ

20 ルジメチルシリルクロリド、*t*-ブチルジメチルシリルトリフレート等と反応
させればよい。脱保護反応はテトラヒドロフラン等の溶媒中でフッ化テトラブ
チルアンモニウム等と反応させれば保護基の脱離が可能である。

上記のようにして得られた本発明化合物をさらにプロドラッグ化すること
も可能である。

25 「プロドラッグ」とは、生体内において、活性を有する本発明化合物へと容
易に変換され得る化合物群であり、プロドラッグ化は、通常用いられる方法で

あればいずれの方法でも行うことができる。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。これに従って、本発明化合物のいずれかの位置に結合しているカルボキシ、ヒドロキシまたはアミノ等に、一般的にプロドラッグ化に用いられる基を導入すればよい。

例えば、A環またはC環の置換基としてヒドロキシがある場合、 $-COCH_2CH_2COOH$ 、 $-COCH=CHCOOH$ 、 $-COCH_2SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-COCH_2NMe_2$ 、 $-CO-Py$ (Pyはピリジルを示す) 等を導入することができる。

また、A環またはC環の置換基としてアミノがある場合には、例えば $-COOCR^hR^iOCOCH_2R^j$ [R^h および R^i は各々独立して水素または低級アルキルであり、 R^j はH、-OH、-CONHR^k、-OCONHR^k、-(NHCOCR^lR^m)_uNHCOCH₃、-(NHCOCR^lR^m)_uNHCOC₂H₅、-CSNH₂、-(OCH₂CH₂)_tOH、-OCH₃、-(OCH₂CH₂)_tOCH₃、-COCH₃、-COC₂H₅、-OCOCH₃、-OCOC₂H₅、-NHOH、-NHCONH₂、-NHCSNH₂、-NHSO₂CH₃、-N(SO₂CH₃)₂、-SO₂NH₂、-SO₂Me、-SO₂CH₃、-OCH₂CONH₂、-OCH₂CON(CH₃)₂、-SO₂N(CH₃)₂、-PO(OCH₃)₂、-NHCSNH₂H₅E_t、-CH=NNHCONH₂、-CH=NNHCSNH₂、-CH=NNHSO₂CH₃、トリアゾリルおよびテトラゾリル等であり、 R^k 、 R^l および R^m は水素または低級アルキルであり、 t は1または2であり、 u は0～2の整数である]、-COOCH(Me)OCOCMe₃、-COOCH₂CO(C₂H₅)₄Me、-COOCH₂OCO-Py_r、-CH₂NHCO-C₆H₄-O-OCH₂OAc等(ここでPy_rはピリジル、Acはアセチ

ル) を導入すればよい。

本発明化合物のいずれかの位置に存在するアミノに上述の置換アシルオキシカルボニル ($-COOCR^h R^i COOCH_2R^j$) を導入してプロドラッグ化する場合、例えば本発明化合物のいずれかの位置に存在するアミノを α -ハロアルコキシカルボニル化し、次いで適当なカルボン酸を適当な条件下で反応させることによってプロドラッグ化合物が得られる。

このようなアシルオキシアルキルカルバメートの合成法は WO 96/18605 等に記載の公知の方法に従って行うことができる。

具体的には、まずアミノを有する本発明化合物とクロロ口き酸 α -ハロアルキル エステルを不活性溶媒 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチルまたはトルエン等) 中で、塩基 (ピリジン、トリエチルアミンまたはN-メチルモルホリン等) 存在下に 0°C ~ 室温で反応させ、ハロアルコキシカルバメート化合物を得る。次いで、得られた化合物を溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン等) 中で、置換カルボン酸化合物の塩 (例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、銀塩、水銀塩等) と室温~加熱下で数時間~数日間反応させることによってプロドラッグ化合物が得られる。

プロドラッグ化を実施する際に支障となる置換基がある場合には、その基をあらかじめ適当な保護基で保護しておき、適当な段階で通常の方法により脱離させねばよい。

本明細書中、「Th2分化抑制剤」とは、Th0細胞からTh2細胞への分化を抑制する医薬組成物、すなわち Th2細胞または Th2細胞から産生されるサイトカインにより誘発される疾患の治療および/または予防のための医薬組成物を意味する。

本発明の Th2分化抑制剤は Th2細胞を減少させることにより、Th2細胞由来のサイトカイン量を減少させ、B細胞の活性化抑制および抗体産生抑制

作用を示すが、それに加えて以下のような特徴を有する。

休止期のB細胞の活性化には、T_h2細胞とB細胞の接触およびT_h2由来サイトカインの刺激が必要と考えられており、本発明のT_h2分化抑制剤は、T_h2細胞自身によるB細胞の活性化をも抑制することが可能である。従って
5 、従来の抗アレルギー剤と比較して、より効果的にアレルギー疾患や自己免疫疾患を治療・予防することができる。

また、喘息、気道炎症等のある種のアレルギー性疾患はT_h2細胞そのものにより引き起こされることが知られており、本発明のT_h2分化抑制剤は例えばIgE産生抑制剤のみでは治療効果があまり期待できない疾患に対しても
10 有効である。

本発明のT_h2分化抑制剤は、T_h0細胞からT_h1細胞への分化は抑制せず、高いT_h2選択性を有する。これにより、T_h1細胞が関与しているとされているウイルスや細胞内寄生菌（例えば結核、瘧、百日咳、クラミジア等）に対する感染防御に対しては抑制作用を示さず、後天性免疫不全症候群（AIDS）の進行を抑制する等の利点を有すると考えられ、副作用の少ない優れた
15 医薬になり得る。

本発明のT_h2分化抑制剤は、T_h2型免疫病に分類される免疫疾患に有効である。例えば、移植免疫（慢性GVHD）、自己免疫疾患（特に臓器非特異的自己免疫疾患）、およびT_h2型アレルギー疾患の治療および／または予防剤として用いることが好ましい。具体的には、潰瘍性大腸炎、全身性エリトマトーデス、重症筋無力症、全身性進行性強皮症、慢性関節リウマチ、間質性膀胱炎、橋本病、バセドウ病、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少症紫斑病、グッドパスチャー症候群、萎縮性胃炎、悪性貧血、アジソン病、天疱瘡、類天疱瘡、水晶体ぶどう膜炎、交感性眼炎、原発性胆汁性肝硬変、活動性慢性
20 肝炎、シューゲレン症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、結節性多発性動脈炎、リウマチ熱、糸球体腎炎（ループス腎炎、IgA腎症等）、アレルギー性脳炎、

アトピー性アレルギー疾患（例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、花粉症、蕁麻疹、食物アレルギー等）、オーメン症候群、春季カタルおよび高好酸球症候群等が挙げられる。特に移植免疫（慢性G V H D）や潰瘍性大腸炎、全身性エリトマトーデス、重症筋無力症
5 、全身性進行性強皮症、慢性関節リウマチ、ループス腎炎、間質性膀胱炎等の臓器非特異的自己免疫疾患に対して有効である。

本発明の Th 2 分化抑制剤を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤、パッカル剤または舌下剤等の通常用い
10 られる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、例えば筋肉内投与、静脈内投与等の注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等、通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。特に経口投与が好ましい。

本発明に係る化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤等の各種医薬用添加剤とを必要に応じて混合し医薬製
15 剤とすることができます。注射剤の場合には適当な担体と共に滅菌処理を行なつて製剤とすればよい。

具体的には、賦形剤としては乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウムもしくは結晶セルロース等、結合剤としてはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンもしくはポリ
20 ピニルピロリドン等、崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末もしくはラウリル硫酸ナトリウム等、滑沢剤としてはタルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはマクロゴール等が挙げられる。坐剤の基剤としてはカカラ脂、マクロゴールもしくはメチルセルロース等を用いることができる。また
25 、液剤もしくは乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添

加しても良く、経口投与の場合には嬌味剤、芳香剤等を加えても良い。

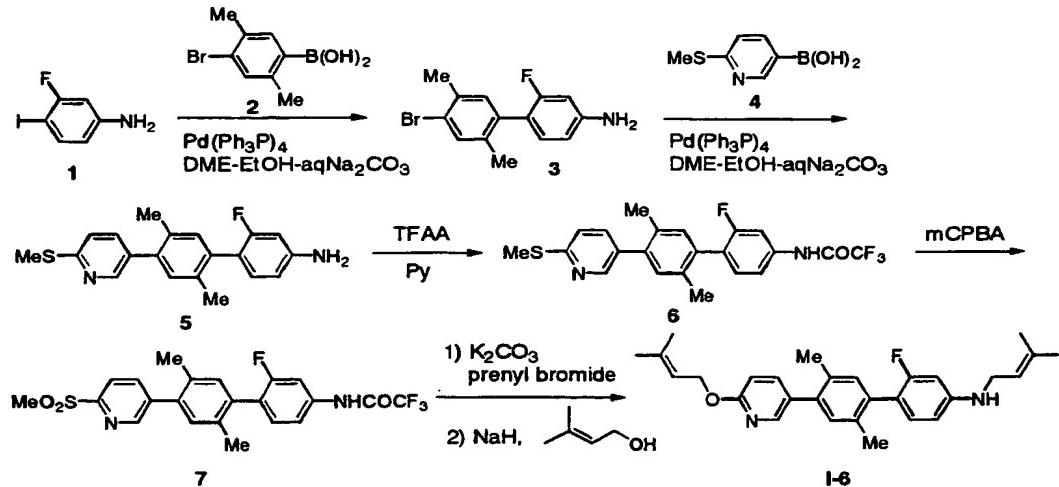
本発明のTh2分化抑制剤は単独で投与してもよく、必要に応じて他の抗アレルギー薬等と併用することも可能である。併用可能な薬剤としては例えばステロイド剤、既知の抗アレルギー剤、気管支拡張剤等が挙げられる。

- 5 本発明のTh2分化抑制剤の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.0001～10mg/kg/日であり、好ましくは0.001～1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。
- 10

以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

15 実施例

参考例1 化合物(I-6)の合成



(第1工程)

化合物(1)(23.7g、0.1mol)のジメトキシエタン(300ml)

－エタノール（150ml）溶液に、ボロン酸（2）（22.88g、0.1mol）および炭酸ナトリウム（31.8g、0.3mol）の水溶液（150ml）を加え、反応液を脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（3.47g、3mmol）を加え、窒素雰囲気下で2時間加熱還流した後、
5 反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮後、得られる残渣をヘキサンから結晶化し、化合物（3）（24.92g；収率84%）を得た。

（第2工程）

第1工程と同様にして、化合物（3）（20.0g、68.0mmol）、ボロ
10 ヌ酸（4）（14.94g、88.3mmol）を18時間反応後、抽出残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル2：1）で精製し、化合物（5）（19.24g；収率84%）を得た。

（第3工程）

化合物（5）（21.15g、62.5mmol）のジクロロメタン（200ml）溶液に、氷冷下でビリジン（6.6ml、81.2mmol）、続いて無水トリフルオロ酢酸（10.6ml、75.0mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水、1N塩酸、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥、濃縮し、化合物（6）（22.80g；収率84%）を得た。

20 （第4工程）

化合物（6）（14.0g、32.2mmol）のジクロロメタン（300ml）溶液に氷冷下メタクロロ過安息香酸（14.46g、83.8mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄し、化合物（7）（12.97g；収率86%）を得た。

（第5工程）

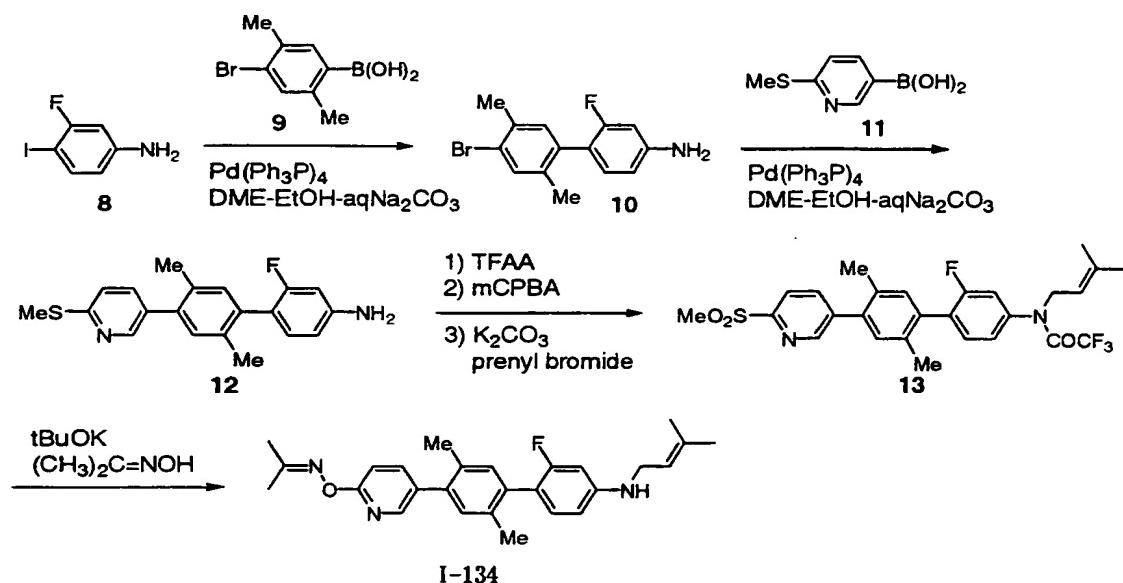
化合物(7) (15.0 g, 32.2 mmol) の DMF (65 ml) 溶液に、炭酸カリウム (6.67 g, 48.2 mmol)、続いて臭化ブレニル (4.81 ml, 41.8 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水、飽和食塩水で順次洗浄、乾燥、濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (150 ml) に溶解した。ブレノール (9.8 ml, 96.5 mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル、3.85 g, 96.5 mmol) を加え調製した反応液を氷冷下加え、同温度でさらに 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 7 : 1) で精製し、化合物(I-6) (12.5 g; 収率 87%) を得た。

mp 87-88 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ H 1.74 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.71 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.32-5.37 (m, 1H), 5.55-5.60 (m, 1H), 6.35-6.47 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 0.6, 8.4 Hz, 1H), 7.02-7.13 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 0.9, 5.7 Hz, 1H) ppm.

IR (Nujol): 3330, 2923, 2853, 1627, 1606, 1564, 1527, 1481, 1471, 1395, 1376, 1357, 1337, 1284, 1240, 1178, 1116, 990 cm⁻¹

参考例 2 化合物(I-134) の合成



(第1工程)

化合物(8)(23.7g、0.1mol、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー、1961(26)3351-3356記載)のジメトキシエタン(3.00ml)-エタノール(150ml)溶液に、ボロン酸(9)(22.88g、0.1mol)および炭酸ナトリウム(31.8g、0.3mol)の水溶液(150ml)を加え、反応液を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(3.47g、3mmol)を加え、窒素雰囲気下で2時間加熱還流した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮後、得られる残渣をヘキサンから結晶化し、化合物(10)(24.92g；収率84%)を得た。

(第2工程)

第1工程と同様にして、化合物(10)(1.47g、5mmol)、ボロン酸(11)(1.01g、6mmol)より化合物(12)(1.56g；収率92%)を得た。

(第3工程)

化合物(12)(1.56g、4.62mmol)のジクロロメタン(5ml)

溶液に、氷冷下でピリジン（0.56ml、6.92mmol）、続いて無水トリアフルオロ酢酸（0.78ml、5.54mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣のジクロロメタン（16ml）溶液5に氷冷下メタクロロ過安息香酸（2.0g、11.6mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド（8ml）溶解し、炭酸カリウム（720mg、5.21mmol）、続いて臭化ブレニル（0.52ml、4.34mmol）を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル2:1）で精製し、化合物（13）（1.71g；収率69%）を得た。

（第4工程）

15 アセトキシム（137mg、1.87mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（3ml）溶液に水素化ナトリウム（60%ミネラルオイル、137mg、1.87mmol）を加え、室温で1時間攪拌後、さらに化合物（13）（250mg、0.468mmol）を加えた。室温で14時間攪拌し、反応液を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル7:3）で精製し、化合物（I-134）（126mg；収率62%）を得た。

mp 135-137 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.72 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 5.35 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 2.4, 12.3Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 2.4, 8.4Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 0.6, 8.7Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.4, 8.7Hz, 1H), 8.28

(dd, $J = 0.6, 2.4\text{Hz}$, 1H) ppm

参考例 3 化合物（9）の合成

1、4-ジブロモ-2、5-ジメチルベンゼン（154 g、583 mmol）
 5 のテトラヒドロフラン（1.3 L）懸濁液を-78°Cに冷却し、1.53 Mのブ
 チルリチウム-ヘキサン溶液（400 ml、612 mmol）を30分間かけて
 滴下した。反応液を同温度でさらに1時間攪拌後、ホウ酸トリイソプロピル（1
 70 ml、734 mmol）を一気に加え、冷媒を取り外し徐々に昇温させながら
 1時間攪拌した。水（300 ml）、1 N 塩酸（650 ml）を加えた後、酢
 酸エチルで抽出、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。結晶性の残
 10 渣をヘキサンで洗浄、濾過し、化合物（9）（115 g；収率 86%）を得た。

参考例 4 化合物（11）の合成

1.53 Mのブチルリチウム-ヘキサン溶液（500 ml、765 mmol）
 15 のテトラヒドロフラン（1.28 L）溶液を-78°Cに冷却し、5-ブロモ-2-
 メチルチオピリジン（142 g、695 mmol）のテトラヒドロフラン（40
 0 ml）溶液を40分間かけて滴下した。反応液を同温度でさらに30分間攪拌
 後、ホウ酸トリイソプロピル（195 ml、834 mmol）を30分間かけて
 滴下した。冷媒を取り外し徐々に昇温させながら30分間攪拌した。水（320
 20 ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をさらに水（710 ml）、イソプロピ
 ルエーテル（210 ml）で希釈した。反応液を室温で攪拌しながら3 N 塩酸（6
 75 ml）を滴下し、析出する結晶を濾過、水、イソプロピルエーテルで洗浄後、
 乾燥し化合物（11）（111 g；収率 95%）を得た。

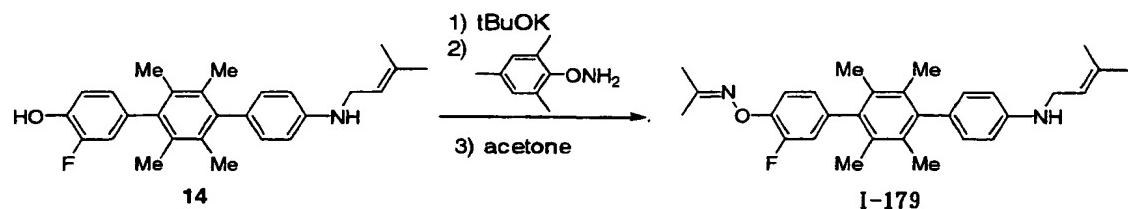
融点： 151-154°C

25 Anal Calcd for C₆H₈BNO₂S: C, 42.64; H, 4.77; N, 8.29; S, 18.97.

Found: C, 42.56; H, 4.88; N, 8.14; S, 18.79.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2.51 (s, 3H), 7.25 (dd, J = 0.9, 8.1Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.1, 8.1Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 0.9, 2.1Hz, 1H) ppm.

参考例 5 化合物 (I - 179) の合成



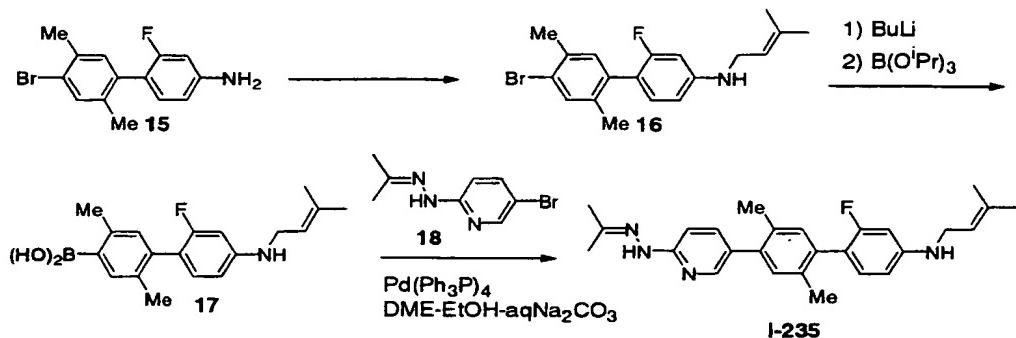
5

WO 98/04508に記載の方法で得られる化合物(14)(261mg、0.65mmol)のメタノール(4ml)溶液を0°Cに冷却し、カリウムt-ブトキシド(75mg、0.65mmol)を加え15分間攪拌した。溶媒を減圧下留去、乾燥した後、N,N-ジメチルホルムアミド(2.5ml)に溶解した。

10 O-メシチレンスルホニルヒドロキシルアミン（ジャーナル オブ オーガニック
ケミストリー、1973（38）1239-1241記載）（251mg、1.
16mmol）を加え1時間攪拌後、反応液を水に注ぎ、エチルエーテル：酢酸
エチル（1：1）で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮後、
残渣をメタノール（3ml）に溶解し、アセトン（0.48ml、6.5mmol）
15 を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラ
フィー（ヘキサン：酢酸エチル10：1）で精製し、化合物（I-179）（1
1.8mg；収率40%）を得た。

mp 129-130 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.74 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.96 (s, 6H),
1.98 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.60 (br s, 1H), 3.74 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H),
20 5.40 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.87-6.98 (m, 4H), 7.48 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H)
ppm

参考例 6 化合物 (I - 2 3 5) の合成



(第1工程) 化合物(16)の合成

化合物(15)(4.41g、15.0mmol)のジクロロメタン(45ml)溶液に、3-メチル-2-ブテナール(1.74ml、18.0mmol)、酢酸(1.8g、30.0mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(6.36g、30.0mmol)を順次加え、反応液を15時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル9:1)で精製し、化合物(16)(4.09g；収率75%)を得た。

(第2工程) 化合物(17)の合成

化合物(16)(2.4g、6.62mmol)のテトラヒドロフラン(24ml)溶液を-78°Cに冷却し、1.53Mのブチルリチウム(10.4ml、15.9mmol)を30分かけて滴下した。反応液をさらに2時間攪拌後、ホウ酸トリイソプロピル(5.5ml、23.8mmol)を加え、冷媒を取り外し室温まで徐々に昇温させながら30分攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、抽出液を塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。結晶性の残渣をヘキサンで洗浄、濾過し、化合物(17)(1.82g；収率87%)を得た。

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)\delta$ 1.70(s, 3H), 1.72(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.63(s, 3H), 3.63(br t, 2H), 5.28(br t, 1H), 6.01(br t, 1H), 6.37(dd, $J = 2.1, 13.2\text{Hz}$, 1H), 6.46(dd,

$J = 2.1, 8.4\text{Hz}, 1\text{H}$, 6.92(s, 1H), 6.97 (t, $J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.77 (s, 1H) ppm.

(第3工程) 化合物(I-235)の合成

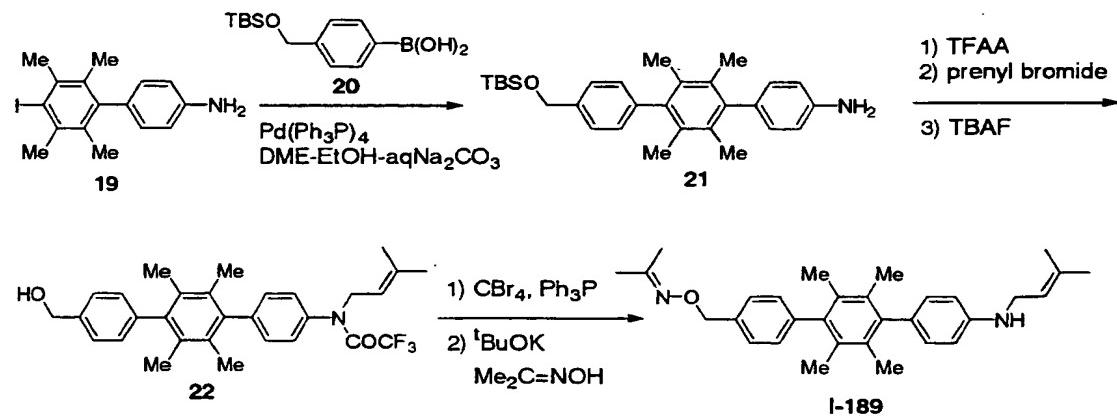
参考例2の第1工程と同様にして、化合物(18)(175mg、0.75mmol)とボロン酸(17)(245mg、0.75mmol)より、化合物(I-235)(268mg；収率83%)を得た。

foam: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.74 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.72 (br d, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 3.77 (br s, 1H), 5.35 (m, 1H), 6.38 (dd, $J = 2.4\text{Hz}, 12.3, 1\text{H}$), 6.45 (dd, $J = 2.4, 8.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.06 (t, $J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.12 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.61 (dd, $J = 2.1, 8.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.68 (br s, 1H), 8.13 (d, $J = 2.1\text{Hz}, 1\text{H}$) ppm.

参考例7 化合物(18)の合成

5-ブロモ-2-ヒドロジノピリジン(ジャーナルオブヘテロサイクリックケミストリー、1986(23)1071記載)(376mg、2.0mmol)をアセトン(1ml)とエタノール(4ml)中で15分加熱還流した。反応液を濃縮し、結晶性残渣として化合物(18)(456mg、定量的)を得た。

参考例8 化合物(I-189)の合成



20 (第1工程) 化合物(21)の合成

化合物（19）（500mg、1.42mmol）のジメトキシエタン（6ml）-エタノール（1.5ml）溶液に、ボロン酸（20）（624mg、1.57mmol）および2M炭酸ナトリウム水溶液（3ml）を加え、反応液を脱気した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（49mg、0.045mmol）を加え、窒素雰囲気下で18時間加熱還流した後、冷却後反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮後、得られる残渣を残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル4：1）で精製し、化合物（21）（604mg；収率95%）を得た。

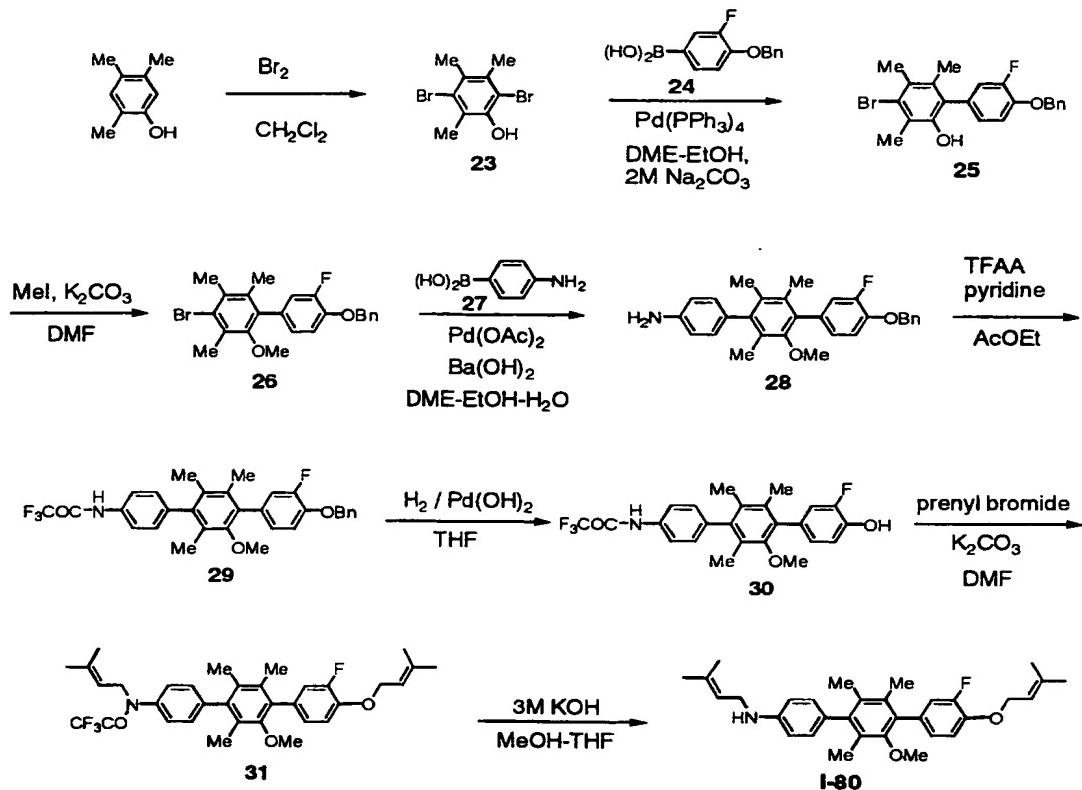
（第2工程）化合物（22）の合成

化合物（21）（604mg、1.36mmol）のテトラヒドロフラン（6ml）溶液に、氷冷下でトリエチルアミン（0.28ml、2.03mmol）、続いて無水トリフルオロ酢酸（0.23ml、1.63mmol）を加え、15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥、濃縮した。

粗生成物のN,N-ジメチルホルムアミド（4ml）溶液に、炭酸カリウム（375mg、2.71mmol）、続いて臭化ブレニル（0.31ml、2.71mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル-エチルエーテル（1：1）で抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル19：1）で精製した後、テトラヒドロフラン（8ml）に溶解した。氷冷下1Mフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（0.15ml、1.5mmol）を加え、1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル3：1）で精製し化合物（22）（543mg；収率81%）を得た。

（第3工程）化合物（I-189）の合成

- 化合物(22) (236 mg、0.48 mmol)のジクロロメタン(4 ml)溶液に、氷冷下でトリフェニルホスフィン(162 mg、0.62 mmol)、続いて四臭化炭素(205 mg、0.62 mmol)を加え、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥、濃縮した。
- 5 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル9：1)で精製した後、N,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)に溶解した。
- アセトキシム(139 mg、1.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)溶液に、カリウムt-ブトキシド(187 mg、1.67 mmol)を加え、室温で30分攪拌後、0°Cに冷却した。この反応液に臭素化物のN,N-
- 10 ジメチルホルムアミド溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、エチルエーテル：酢酸エチル(1：1)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル10：1)で精製し後、さらにエチルエーテル-ヘキサンから結晶化することにより化合物(I-189)(117 mg；収率54%)を得た。
- 15 mp 127.5-128.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.73 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.95 (s, 9H), 1.99 (s, 6H), 3.76 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.41 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H) ppm
- 20 参考例9 化合物(I-80)の合成



(第1工程)

2、4、5—トリメチルフェノール（68.0、0.5 mol）のジクロロメタン（450 ml）溶液に、臭素（52.8 ml、1.03 mol）のジクロロメタン（150 ml）溶液を氷冷下1時間23分かけて滴下した。滴下終了後、更に2時間40分攪拌した。炭酸水素ナトリウム（100 g）、チオ硫酸ナトリウム五水和物（60 g）及び水（1 L）の混合物に、反応液を激しく攪拌しながら加えた。反応混合物をジクロロメタンで2回抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮した。残渣をヘキサンから結晶化し化合物（23）（11.7 g；収率80%）を得た。

mp 138-142 °C

(第2工程)

化合物（23）（88.2 g、0.3 mol）のジメトキシエタン（600 ml）-エタノール（300 ml）溶液に、ボロン酸（24）（73.8 g、0.

3 mol) および炭酸ナトリウム (127 g, 1.2 mol) の水溶液 (600 ml) を加え、反応液を脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (17.3 g, 15 mmol) を加え、窒素雰囲気下で3時間加熱還流した。反応混合物に4N塩酸 (600 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮後、得られた残渣をメタノールから結晶化し、化合物(25) (92.9 g; 収率75%)を得た。

mp 148-150 °C

(第3工程)

化合物(25) (83.0 g, 0.2 mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (500 ml) 溶液に、炭酸カリウム (30.4 g, 0.22 mol) およびヨウ化メチル (13.7 ml, 0.22 mol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸 (220 ml) と水 (300 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮後、得られた残渣をメタノールから結晶化し、化合物(26) (78.5 g; 収率92%)を得た。

mp 112-114 °C

(第4工程)

化合物(26) (73.0 g, 170 mmol) のジメトキシエタン (500 ml)-エタノール (100 ml) 溶液に、ボロン酸(27) (27.4 g, 200 mmol)、水酸化バリウム8水和物 (126 g, 400 mmol) および水 (100 ml) を加え、反応液を脱気した。酢酸パラジウム (0.4 g, 1.78 mmol) を加え、窒素雰囲気下で1時間加熱還流した後、酢酸パラジウム (0.4 g, 1.78 mmol) を追加し更に7時間加熱還流した。反応混合物に活性炭 (10 g) を加え、セライト濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル (1 L) で溶解し、水洗後、乾燥、濃縮した。氷冷下、残渣に4N塩化水素-酢酸エチル溶液 (85 ml) を加え、析出した塩酸塩を濾取した。塩酸塩に1N水酸化ナトリウム

ム水溶液 (170 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮後、メタノールから結晶化し、化合物 (28) (47.8 g; 収率 64%)を得た。

mp 151-153 °C

5 (第5工程)

化合物 (28) (40.0 g, 90.6 mmol) の酢酸エチル (300 ml) 溶液に、氷冷下でピリジン (8.9 ml, 110 mmol)、続いて無水トリフルオロ酢酸 (14.1 ml, 100 mmol) を加え、20分間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥、10 濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、化合物 (29) (47.5 g; 収率 98%)を得た。

mp 167-169 °C

(第6工程)

化合物 (29) (45.0 g, 83.7 mmol) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に 20% 水酸化パラジウム-炭素 (3.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。触媒を濾別後反応液を濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化して、化合物 (30) (37.1 g; 収率 99%)を得た。

mp 242-244 °C

(第7工程)

化合物 (30) (36.0 g, 80.5 mmol) の DMF (400 ml) 溶液に炭酸カリウム (25.0 g, 181 mmol) を加え、続いて氷冷下臭化ブレニル (19.9 ml, 173 mmol) を 5 分間で滴下した。室温で 18 時間攪拌した後、炭酸カリウム (5.5 g, 40 mmol) 臭化ブレニル (4.6 ml, 40 mmol) を追加し、更に 1 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸 (250 ml) と水 (250 ml) 25 を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮し化合物 (31) の粗生成物を油状物質として得た。このものは精製することなく次の

反応に用いた。

(第8工程)

上記で得た化合物(31)の粗生成物をテトラヒドロフラン(100ml)-メタノール(500ml)に溶解し、氷冷下3N水酸化カリウム水溶液(80ml)を加えて2時間攪拌した。析出した結晶を濾取した後、水、メタノールで洗浄した。得た結晶をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル10:1)で精製後、エタノール(250ml)より結晶化して(I-80)(31.3g；収率80%)を得た。

mp 106-108 °C (EtOH);

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.988 (s, 3H), 1.992 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.70 (brs, 1H), 3.74 (d, J=6.7Hz, 2H), 4.64 (d, J=7.0Hz, 2H), 5.36-5.42 (m, 1H), 5.54-5.60 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.98-7.25 (m, 3H) ppm;
IR (nujor): 3438, 2927, 2854, 1612, 1518, 1466, 1292, 991, 816 cm⁻¹;
Anal Calcd for C₃₂H₃₈FNO₂: C, 78.82; H, 7.85; N, 2.87, F, 3.90.
Found: C, 78.92; H, 7.67; N, 2.96, F, 3.82.

参考例10 その他の化合物(I)の合成

参考例9と同様にして以下の化合物(I)を合成した。

20 (I-89)

mp 93-94.5 °C;

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.74 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.82 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.75 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 4.64 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 5.37-5.42 (m, 1H), 5.54-5.60 (m, 1H), 6.71 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 6.85 (dq, J= 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J= 12.0, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J= 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 8.7 Hz, 2H) ppm:

IR (Nujol) 3437, 1610, 1576, 1518, 1292, 1242, 1115, 991, 814 cm⁻¹;

Anal Calcd for C₃₂H₃₈FNO₂: C, 78.82; H, 7.85; F, 3.90; N, 2.87.

Found: C, 78.90; H, 7.92; F, 3.78; N, 3.11.

(I - 1 0 2)

5 mp 143-144 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83-3.94 (m, 3H), 4.53 (br s, 1H), 5.34-5.44 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H) ppm.

10 (I - 1 0 8)

mp 96-97 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.82 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.74 (d, J = 6.6Hz, 2H), 4.87 (d, J = 7.2Hz, 2H), 5.39 (t, J = 6.9Hz, 1H), 5.58 (t, J = 7.2Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 0.9, 8.7Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1Hz, 1H)

15 ppm; IR (KBr): 3345, 2972, 2913, 1613, 1560, 1522, 1490, 1466, 1281, 1240, 982, 827 cm⁻¹

(I - 5 5)

mp 84-86 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.71 (d, J = 6.9Hz, 2H), 4.93 (d, J = 6.9Hz, 2H), 5.32-5.61 (m, 2H), 6.36-6.48 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.15(s, 1H), 8.53 (s, 2H) ppm, IR (KBr): 3224, 3315, 2970, 2923, 1628, 1592, 1534, 1474, 1438, 1377, 1341, 1317, 1249, 1173, 1110, 993 cm⁻¹.

(I - 8 1)

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.75 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.36-5.43 (m, 1H), 5.55-5.62 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84

(dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H) ppm.

(I - 9 0)

mp 111-112 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.75 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 5.05 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.75 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.82 (dq, $J=1.4, 8.6$ Hz, 2H), 5.39 (m, 1H), 6.70 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.93-6.97 (m, 3H), 7.64 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=0.3, 2.1$ Hz, 1H) ppm. IR (KBr): 3407, 2931, 2860, 1613, 1521, 1292, 1274, 1259, 1240, 1164, 1070, 823 cm^{-1}

(I - 1 1 4)

10 mp 91-91 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.73 (s, 6H), 1.77 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 2.7 (s, 3H), 3.73 (d, $J=6.6$ Hz, 4H), 5.39 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.52-6.57 (m, 4H), 6.95-7.01 (m, 4H) ppm

(I - 1 2 0)

15 mp 79-81 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.73 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.72 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 5.37 (m, 2H), 6.43-6.53 (m, 3H), 6.95 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=2.1, 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=2.1$ Hz, 1H) ppm

(I - 1 2 1)

20 mp 180-182 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 12H), 1.99 (s, 12H), 3.47 (s, 2H), 3.68 (sept, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H) ppm. IR (KBr): 3392, 1612, 1520, 1313, 1290, 1182, 810 cm^{-1} .

(I - 1 2 2)

25 mp 151-153 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (d, $J=6.0$ Hz, 12H), 1.96 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.20-3.78 (bs, 2H), 4.90 (s, 1H), 6.67 (bd, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) ppm. IR (KBr): 3504, 3397, 2965, 2923, 2869, 1610, 1519, 1461, 1413, 1382.

1317, 1292, 1245, 1180, 1126, 1074, 815 cm⁻¹

(I - 1 2 3)

mp 165-167 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (d, J=6.0Hz, 12H), 2.06 (s, 6H), 3.32 (s, 6H), 3.69 (sept, J=6.0Hz, 2H), 6.75 (br s, 4H), 7.14 (br d, J=8.4Hz, 4H) ppm.

5 (I - 1 2 4)

mp 192-194 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (d, J=6.6Hz, 12H), 1.99 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 3.68 (sept, J=6.6Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.4Hz, 4H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.12 (br d, J=8.4Hz, 2H) ppm.

(I - 1 2 5)

10 mp 102-104 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.26 (d, J=6.0Hz, 6H), 2.04 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.50 (brs, 2H), 3.63-3.72 (m, 2H), 6.62-6.67 (m, 4H), 6.96 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 2H) ppm. IR (KBr): 3377, 2964, 2921, 1612, 1521, 1482, 1463, 1382, 1315, 1290, 1245, 1184, 825 cm⁻¹

15 (I - 1 2 6)

mp 113-115 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.73 (s, 6H), 1.77 (s, 6H), 2.20 (s, 6H), 3.72 (d, 4H, J=6.6Hz), 4.07 (br s, 2H), 5.36 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.40 (dd, J=12.3, 2.3Hz, 2H), 6.46 (dd, J=8.1, 2.3Hz, 2H), 7.05-7.10 (m, 4H) ppm.

(I - 1 3 2)

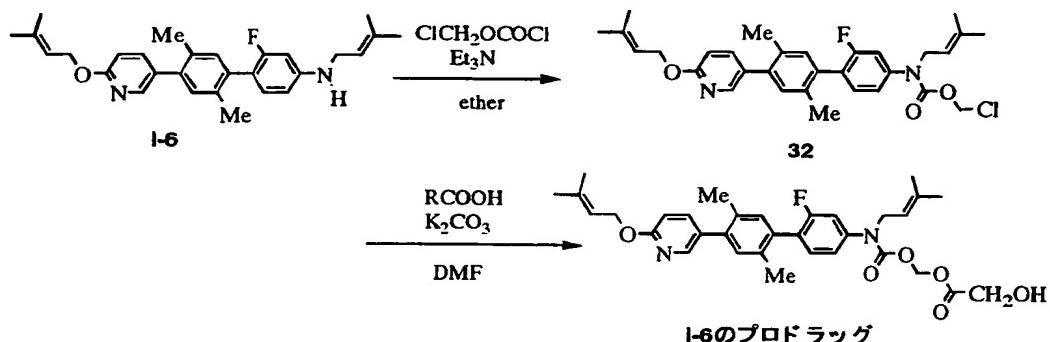
20 mp 72-73 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.80 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.72 (d, J = 6.6Hz, 2H), 4.94 (d, J = 6.9Hz, 2H), 5.35-5.39 (m, 1H), 5.57-5.62 (m, 1H), 6.50-6.54 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 8.54 (s, 2H) ppm.

(I - 1 3 3)

25 mp 111-112°C. ¹H-NMR :δ (CDCl₃):1.07(3H.s) 1.09(3H.s) 1.73(3H.s) 1.77(3H.s) 1.97(3H.s) 198(3H.s) 2.06(3H, s) 2.18(1H.m) 3.32(3H.s)

3.76(2H, d, J=6.9Hz) 3.87(2H, d, J=6.9Hz), 5.40(1H, m), 5.69(1H, brs),
 6.63(1H, dd, J=2.1, J=8.1) 6.73(2H, d, J=8.1Hz) 6.77(1H, d, J=2.1Hz) 6.90(1H,
 d, J=8.4Hz) 7.14(2H, d, J=7.5Hz) ppm.

5 参考例 1 1 化合物 (I - 6) のプロドラッグの合成



(第1工程) 化合物 (32) の合成

参考例 1 で得た化合物 (I - 6) (444 mg, 1 mmol) を無水エーテル (40 mL) に溶解して氷冷し、窒素気流中で攪拌下、クロロギ酸クロロメチル (194 mg, 1 mmol)、トリエチルアミン (210 mL, 1 mmol) を順次加え、冰浴を離して 4 時間攪拌を続けた。反応物中の析出物をろ去し、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して化合物 (32) 540 mg を油状物として得た。

Anal Calcd for C₃₁H₃₄N₂O₃FCl: C, 69.33; H, 6.38; N, 5.22; F, 3.54; Cl, 6.60.

15 Found: C, 68.85; H, 6.42; N, 5.21; F, 3.58; Cl, 7.06.

(第2工程) 化合物 (I - 6) のプロドラッグの合成

グリコール酸 (38 mg, 0.5 mmol)、炭酸カリウム (35 mg, 0.25 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物を減圧下に室温で 10 分間攪拌し、次いで化合物 (32) (54 mg, 0.1 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液を加え、臭化カリウム (12 mg, 0.1 mmol) を添加してアルゴン雰囲気中で 20 時間激しく攪拌した。

反応混合物をエーテル（5 mL）で希釈し、固体をろ去し、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、残った粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル2：1）で精製して化合物（I-6）のプロドラッグ27mgを油状物として得た。

5 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.58 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.33 (1H, bs), 4.25 (2H, bs), 4.30 (2H, d, J = 6.9Hz), 4.88 (2H, d, J = 6.9Hz), 5.30 (1H, bt, J = 6.9Hz), 5.58 (2H, bt, J = 6.9Hz), 5.90 (2H, bs), 6.83 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.95-7.30 (3H), 7.13 (2H, bs), 7.60 (1H, dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4Hz) ppm.

10 Anal Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}$: C, 68.73; H, 6.47; N, 4.86; F, 3.29.
Found: C, 68.59; H, 6.68; N, 4.98; F, 3.25.

試験例 1 Th0細胞からTh2細胞への分化誘導抑制作用

1. 動物

Th0からTh2への分化を誘導する実験では、日本エスエルシーから購入したBALB/cCrSlcまたは日本チャールスリバーから購入したBALB/cAnNCrj雌性9-11週齢マウスを使用した。

また、Th0からTh1への分化を誘導する実験では、日本チャールスリバーから購入したC57BL/6NCrj雌性8週齢マウスを使用した。

2. 免疫方法および本発明に係る化合物の投与

20 Th0からTh2への分化を誘導する実験では、DNP-As（ジニトロフェニル基を結合させたAscarisタンパク〔ブタ回虫抽出タンパク〕）を抗原として使用し、その10 μg とAlum（水酸化アルミニウムアジュvant）250 μg を含む生理食塩液50 μl をマウスの左右の後足足蹠に注射することにより免疫した。また陰性対照群として、生理食塩水50 μl を同様に25注射した。処置後6日目に左右2個の膝窩リンパ節を摘出し、Hanks' balanced salt solution (HBSS) 中で金属メッシュ（2

00 mesh) を通し細胞浮遊液を調製した。生理食塩水を処置した群については、細胞数が少ないため2匹分をプールして実験に用いた。本発明に係る化合物は0.5%メチルセルロース(MC)に懸濁し、マウス20gあたり0.1mlの投与容量で、免疫日より5日目まで連日経口投与した。免疫群のVeh 5 cycleコントロール群および陰性対照群には0.5%MC同容量を投与した。

一方、Th0からTh1への分化を誘導する実験では、結核死菌(Mycobacterium tuberculosis H37RA, DIFCO社製)を生理食塩水に懸濁し、125 μ g / 50 μ lを上述した方法と同様に免疫して実験を行った。生理食塩水を処置した群については、4匹分をプールして実験に用いた。

3. FACS法による細胞内サイトカイン検出

マウス膝窩リンパ節細胞を、RPMI 1640培地(10%ウシ胎仔血清—FBSおよび50 μ M 2-メルカブトエタノールを含む)に1-2×10⁶ 15 cells/ml(1-2ml)で懸濁し、終濃度50ng/ml PMA(P horbol 12-Myristate 13-Acetate)および2 50ng/ml A23187(Cationophore)を加え、37°C、5%CO₂インキュベーター内で培養した。4時間培養後、Brefeldin Aを終濃度10 μ g/mlとなるように添加し、さらに2時間培養した。 20 細胞を回収し、染色用バッファー(1%FBS、0.1%アジ化ナトリウムを含むPBS)にて2回洗浄し、5 μ g/ml Fc Block(ラット抗マウスCD16/CD32精製モノクローナル抗体、Pharmingen社製)を含む染色用バッファー100 μ lに懸濁し、氷上で5分間インキュベーションすることにより抗体の非特異的吸着を阻害した後、Cy-Chrome 25 標識ラット抗マウスCD4モノクローナル抗体(Pharmingen社製)を染色用バッファーで200倍希釈したものを等量添加し、30分間氷上にて

インキュベーションした。染色用バッファーで3回洗浄後、細胞をPBSに懸濁し、等量の固定液（4%パラホルムアルデヒド）を加え、4℃で1晩インキュベーションし固定した。固定した細胞は、染色用バッファーで2回洗浄後、細胞膜透過用バッファー（1%FBS、0.5%サポニン、0.1%アジ化ナトリウムを含むPBS）に懸濁し、氷上にて10分間インキュベーションし、各々の細胞を2等分して回収した。それぞれを $5\mu\text{g}/\text{ml}$ Fc Blockを含む細胞膜透過用バッファー $100\mu\text{l}$ に懸濁し、氷上で5分間インキュベーションすることにより細胞内への抗体の非特異的吸着を阻害し、一方にはFITC標識ラット抗マウスIFN γ モノクローナル抗体（Pharmingen社製）とPE標識ラット抗マウスIL-4モノクローナル抗体（Pharmingen社製）をいずれも細胞膜透過用バッファーで50倍希釈したものを $100\mu\text{l}$ 添加し、氷上にて30分間インキュベーションした。また一方には、抗体の非特異的吸着を示すコントロールとして、同濃度のコントロール抗体であるFITC標識ラットIgG1 κ 精製抗体（Pharmingen社製）とPE標識ラットIgG1 κ 精製抗体（Pharmingen社製）を $100\mu\text{l}$ 添加し同様に染色した。細胞膜透過用バッファーで3回洗浄後、染色用バッファーで2回洗浄し、細胞を $500\mu\text{l}$ の染色用バッファーに懸濁し、ナイロンメッシュを通してFACS解析用チューブに移した。

FACScan（日本ベクトンディッキンソン社製）にて、CD4陽性T細胞中のIFN γ 陽性細胞（Th1）、IL-4陽性細胞（Th2）の百分率を求め、コントロール抗体で染色された非特異的陽性細胞率を差し引いた数値を%Th1および%Th2とし、さらにTh2の分化実験については、Th2/Th1細胞比を求め、これらの数値を指標にTh0からTh1またはTh2への分化に与える本発明に係る化合物の影響を検討した。有意差の判定にはDunnettの多重比較検定およびStudentのt検定を用いた。結果を表13および表14に示す。

表 1 3

B A L B / c マウスに D N P - A s を免疫し、6 日後の膝窩リンパ節における % Th1 、 % Th2 および Th2 / Th1 の変化に及ぼす化合物の影響

免疫方法	化合物	投与量 (mg/kg)	%Th2	%Th1	Th2/Th1
生理食塩水			0.05±0.01##	0.36±0.06	0.14±0.02##
DNP-As/Alum	対照群		1.37±0.17	0.37±0.01	3.75±0.52
	I-80	40	0.07±0.03**	0.29±0.03	0.27±0.12**
	I-89	10	-0.04±0.00**	0.23±0.02	-0.19±0.01**
	I-102	40	-0.01±0.01**	0.34±0.09	-0.05±0.06**

免疫方法	化合物	投与量 (mg/kg)	%Th2	%Th1	Th2/Th1
生理食塩水			0.00±0.00#	0.27±0.07#	-0.01±0.01##
DNP-As/Alum	対照群		0.99±0.29	0.60±0.08	1.58±0.28
	I-6	2.5	1.41±0.10	0.70±0.02	2.03±0.20
		10	0.15±0.01*	0.54±0.05	0.29±0.02**
		40	0.03±0.03**	0.66±0.02	0.04±0.05**

5

免疫方法	化合物	投与量 (mg/kg)	%Th2	%Th1	Th2/Th1
生理食塩水			0.04±0.01##	0.33±0.02##	0.13±0.02##
DNP-As/Alum	対照群		1.34±0.19	0.56±0.04	2.35±0.16
	I-55	40	0.05±0.02**	0.53±0.05	0.09±0.03**
	I-90	40	0.08±0.03**	0.40±0.02	0.22±0.09**
	I-132	40	0.05±0.02**	0.46±0.07	0.12±0.04**
	I-133	40	0.20±0.05**	0.45±0.03	0.45±0.09**

% Th1 および % Th2 は Negative control 抗体による陽性率を差し引いた数値で表示 (n=3)

* p < 0.05, ** p < 0.01 vs 対照群 (Dunnett's test), # p < 0.05, ## P < 0.01 vs 対照群 (Student's t-test)

表 1 4

C57BL/6N マウスに結核死菌を免疫し、6 日後の膝窩リンパ節における%Th1 および%Th2 の変化に及ぼす化合物の影響

免疫方法	化合物	投与量 (mg/kg)	%Th1	%Th2
生理食塩水			0.28± 0.09##	-0.20± 0.19
M. tuberculosis	対照群		1.22± 0.10	0.13± 0.11
	I-6	40	1.03± 0.10	0.03± 0.02
	I-80	40	0.93± 0.11	0.02± 0.04
	I-89	10	0.70± 0.20	0.02± 0.06
	I-102	40	0.82± 0.16	0.07± 0.04

5 %Th1 および%Th2 は Negative control 抗体による陽性率を差し引いた数値で表示 (n=3)

P < 0.01 vs 対照群 (Student's t-test)

結果

表 1 3 に示すように、DNP-Abs で免疫した BALB/c マウスの膝窩リンパ節中の CD4 陽性 T 細胞は、生理食塩水のみを注射した非免疫群に比べ、%Th2 および Th2 / Th1 比が上昇し、Th2 優位な分化が誘導されることが確認できた。これに対して I-55、I-80、I-90、I-102、I-132 および I-133 は 40 mg/kg で、I-89 は 10 mg/kg で、免疫日から連続 6 日間経口投与すると、%Th2 および Th2 / Th1 比の上昇を有意に抑制し、Th2 優位なバランスを改善することが明らかとなった。また、I-6 は 10 mg/kg 以上で %Th2 および Th2 / Th1 比の上昇を有意に抑制し、Th2 優位なバランスを改善した。

一方、表 1 4 に示すように、結核死菌で免疫した C57BL/6 マウスの膝窩リンパ節中の CD4 陽性 T 細胞は、生理食塩水のみを注射した非免疫群に比べ、%Th1 の選択的な上昇が認められ、Th1 優位な分化が誘導されることが確認できた。これに対し I-6、I-80、I-89 および I-102 のいず

れの化合物も、% T h 1 の上昇には影響を及ぼさなかった。

したがって、本発明に係る化合物は T h 0 から T h 2 への分化を選択的に抑制する作用をもつことが明らかとなった。

5 実施例 1 錠剤

	化合物 (I - 6)	1 5 m g
	デンプン	1 5 m g
	乳糖	1 5 m g
	結晶性セルロース	1 9 m g
10	ポリビニルアルコール	3 m g
	蒸留水	3 0 m l
	ステアリン酸カルシウム	3 m g

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とした。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とした。

実施例 2 顆粒剤

	化合物 (I - 8 0)	3 0 g
	乳糖	2 6 5 g
20	ステアリン酸マグネシウム	5 g

よく混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とした。

実施例 3 カプセル剤

25	化合物 (I - 8 9)	1 0 g
	重質酸化マグネシウム	2 0 g

乳糖 70 g

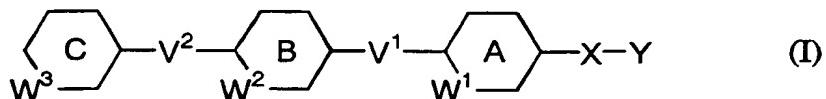
を均一に混合して粉末状または細粒状の散剤とし、カプセル容器に充填してカプセル剤とした。

5 産業上の利用可能性

以上の試験例から明らかなように、本発明に係る化合物は Th 0 細胞から Th 2 細胞への分化抑制作用を示し、Th 2 細胞分化抑制剤または自己免疫疾患治療剤として非常に有用である。

請求の範囲

1. 式 (I) :



- [式中、A環、B環およびC環は各々独立して置換基を有していてもよい芳香族炭素環または置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5員または6員のヘテロ環であり、
- A環、B環および／またはC環が置換基を有していてもよい5員のヘテロ環である場合はW¹、W²および／またはW³が結合を示す。
- Xは単結合、-O-、-CH₂-、-NR¹-（ここでR¹は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキルカルボニル）または-S(O)p-（ここでpは0～2の整数）であり、
- Yは水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキカルボニル、置換基を有していてもよいスルファモイル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい5員または6員のヘテロ環式基であり、
- R¹およびYは一緒になって-(CH₂)_m-、-(CH₂)₂-T-(CH₂)₂-（式中、TはO、SまたはNR'である）、-CR'=CH-CH=CR'-、-CH=N-CH=CH-、-N=CH-N=CH-、-C(=O)-O-(CH₂)_r-、-C(=O)-NR'-(-CH₂)_r-または-C(=O)-NR'-N=CH-（式中、mは4または5であり、rは2または3であり、R'は水素、低級アルキルまたは低級アルケニル）を形成してもよ

い。

X が $-CH_2-$ または $-NR^1-$ であるとき、Y はハロゲンであってもよく、

X が $-O-$ または $-NR^1-$ であるとき、Y は置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルで

5 あってもよい。

V^1 および V^2 は一方が単結合であり、他方が単結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH(OR^2)-$ （ R^2 は水素または低級アルキル）、 $-CO-$ 、 $-NHCHR^3-$ または $-CHR^3NH-$ （ R^3 は水素またはヒドロキシ）である。]

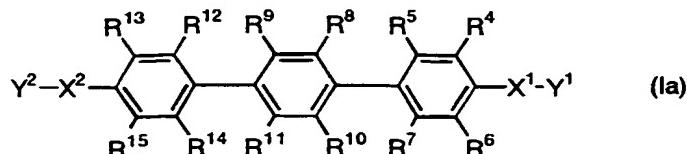
10 で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する Th_2 分化抑制剤。

2. X が $-O-$ または $-NR^1-$ （ここで R^1 は水素、低級アルキルまたは低級アルケニル）である、請求の範囲第1項記載の Th_2 分化抑制剤。

3. Y が置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していても15 よい低級アルケニルである、請求の範囲第1項記載の Th_2 分化抑制剤。

4. V^1 および V^2 が共に単結合である、請求の範囲第1項記載の Th_2 分化抑制剤。

5. 式 (Ia) :



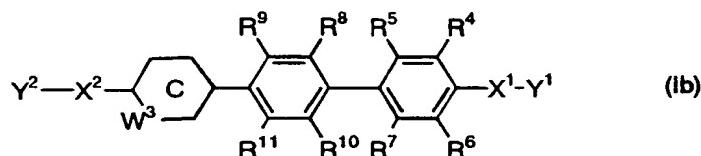
20 (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニルであり、

X^1 および X^2 は各々独立して $-O-$ 、 $-CH_2-$ または $-NH-$ あり、

Y¹ および Y² は各々独立して置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールアルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルケニルである)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれら
5 の溶媒和物を含有する Th 2 分化抑制剤。

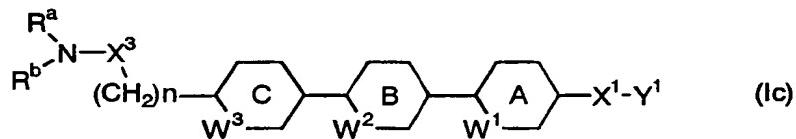
6. 式 (I b) :



(式中、C環は置換基を有していてもよく、1または2のヘテロ原子を含む5員または6員ヘテロ環であり、C環が5員のヘテロ環である場合はW³が結合
10 を示し、その他の記号は請求の範囲第5項と同義である)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれら
の溶媒和物を含有する Th 2 分化抑制剤。

7. 式 (I c) :



15 (式中、A環、B環およびC環は各々独立して置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよく、1または2のヘテロ原子を含む5員または6員ヘテロ環であり、A環、B環および/またはC環が置換基を有していてもよい5員のヘテロ環である場合はW¹、W²および/またはW³が結合
を示し、

20 X¹ および Y¹ は請求の範囲第5項と同義であり、

X³ は -O- または -NH- であり、

R^a および R^b は各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル

、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルであるか、一緒になって $R^c R^d C$
5 = または $- (C R^e R^f)^s -$ を形成し、

R^c および R^d は各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシ、
10 置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシ、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい 5 員または 6 員のヘテロ環式基であるか、一緒になって結合している炭素原子と共に置換基を有していてもよいシクロアルキリデンを形成し、

R^e は各々独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはアミノであり、
15 R^f は各々独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはアミノであり、

n は 0 ~ 2 の整数であり、 s は 2 ~ 6 の整数である。]

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する $T h 2$ 分化抑制剤。

20 8. A 環が置換基を有していてもよいベンゼン環である、請求の範囲第 1 項、第 2 項、第 3 項、第 4 項または第 7 項のいずれかに記載の $T h 2$ 分化抑制剤。

9. B 環が置換基を有していてもよいベンゼン環である、請求の範囲第 1 項、第 2 項、第 3 項、第 4 項または第 7 項のいずれかに記載の $T h 2$ 分化抑制剤。

10. C 環が置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環、置換基を有していてもよいピリミジン環、置換基を有していてもよいピリダジン環または置換基を有していてもよいピラジン環である、請求
25

の範囲第1項、第2項、第3項、第4項、第6項または第7項のいずれかに記載のT h 2 分化抑制剤。

11. R⁴ および R⁵ の一方が水素、ヒドロキシ、低級アルキルであり、他方が水素またはハロゲンであり、R⁶ および R⁷ が共に水素である、請求の範囲
5 第5項または第6項記載のT h 2 分化抑制剤。

12. R⁸ および R¹¹ が各々独立して水素、ヒドロキシ、低級アルキルまたは低級アルコキシカルボニルであり、R⁹ および R¹⁰ が各々独立してヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたは低級アルコキシカルボニルである、請求の範囲第5項または第6項記載のT h 2 分化抑制剤。

10 13. R¹²、R¹³、R¹⁴ および R¹⁵ が各々独立して水素またはハロゲンである、請求の範囲第5項記載のT h 2 分化抑制剤。

14. X¹ および X² の一方が-O- であり、他方が-NH- である、請求の範囲第5項または第6項記載のT h 2 分化抑制剤。

15. Y¹ および Y² が各々独立してハロゲンで置換されていてもよい低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい低級アルケニルである、請求の範囲第5項または第6項記載のT h 2 分化抑制剤。

16. -X¹-Y¹ および -X²-Y² の一方がプレニルアミノであり、他方がプレニルオキシである、請求の範囲第5項または第6項記載のT h 2 分化抑制剤。

20 17. 自己免疫疾患の治療剤および／または予防剤である、請求の範囲第6項または第7項記載のT h 2 分化抑制剤。

18. 潰瘍性大腸炎、重症筋無力症またはループス腎炎の治療剤および／または予防剤である、請求の範囲第1項～第16項のいずれかに記載のT h 2 分化抑制剤。

25 19. 請求の範囲第1項記載の式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、

T h 2 細胞または T h 2 細胞から產生されるサイトカインにより誘発される疾患の治療および／または予防の方法。

20. 請求の範囲第 1 項記載の式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、

5 T h 0 細胞から T h 2 細胞への分化を抑制する方法。

21. T h 2 細胞または T h 2 細胞から產生されるサイトカインにより誘発される疾患の治療および／または予防のための医薬を製造するための、請求の範囲第 1 項記載の式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

10 22. T h 0 細胞から T h 2 細胞への分化を抑制するための医薬を製造するための、請求の範囲第 1 項記載の式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。